



Herceptin[®] (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



Kraków, czerwiec 2013

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało</p>	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	9
STRESZCZENIE.....	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	21
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	22
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	23
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	24
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	25
2.9. SYNTEZA DANYCH	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	28
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	29
4.1. WSTĘP	29
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	30
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU (PRODUKT LECZNICZY HERCEPTIN®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) PODAWANEGO W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATÓW: 5-FLUOROURACYL + CISPLATYNA LUB KAPECYTABINA + CISPLATYNA W LECZENIU CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIAANEJ	32
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU PODAWANEGO W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATÓW: 5-FLUOROURACYL + CISPLATYNA LUB KAPECYTABINA + CISPLATYNA W LECZENIU CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIAANEJ	32
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU PODAWANEGO W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATÓW: 5-FLUOROURACYL + CISPLATYNA LUB KAPECYTABINA + CISPLATYNA W LECZENIU CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIAANEJ	37
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU PODAWANEGO W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATÓW: 5-FLUOROURACYL + CISPLATYNA LUB KAPECYTABINA + CISPLATYNA W LECZENIU CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIAANEJ	45
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI (BADANIA OBSERWACYJNE).....	58

6.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	58
6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	59
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU	59
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	60
7.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA	68
7.3.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU	71
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	72
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	72
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	73
9.	DYSKUSJA.....	74
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	86
11.	WNIOSKI KOŃCOWE	88
12.	BIBLIOGRAFIA	96
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW	104
14.	ANEKS	106
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	106
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	114
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	115
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	116
14.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	123
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	125
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	126
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW DLA SUBPOPULACJI POCHODZENIA AZJATYCKIEGO (JAPOŃCZYCY) BIORĄCEJ UDZIAŁ W BADANIU O AKRONIMIE ToGA.....	133
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	140
14.10.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS	141
14.11.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	141
14.12.	ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	142
14.13.	TABELE POMOCNICZE.....	143

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozсіяnej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AC	Chemioterapia według schematu: doksorubicyna + cyklofosfamid
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Raka
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Europejska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
B.d.	Brak danych
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Opieka paliatywna
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CISH	Technika hybrydyzacji in situ
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DCF	Chemioterapia według schematu: docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECF	Chemioterapia według schematu: epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
ECX	Chemioterapia według schematu: epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EOX	Chemioterapia według schematu: epirubicyna + okskarbazepina + kapecytabina

EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Meczynej
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> ; Populacja FAS definiowana była jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku stosowanego w badaniu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> ; Technika hybrydyzacji <i>in situ</i>
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HER2	ang. <i>Human epidermal growth factor receptor – 2</i> ; Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HERA	ang. <i>The Herceptin Adjuvant Trial</i> ; Akronim badania klinicznego dotyczącego zastosowania trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym HER2-dodatniego, wczesnego raka piersi (który obejmował: operacyjnego, pierwotnego, inwazyjnego gruczolakoraka piersi z występującymi lub niewystępującymi przerzutami w węzłach chłonnych, jeśli średnica guza wynosiła przynajmniej 1 cm)
HerMES	Akronim badania klinicznego dotyczącego zastosowania trastuzumabu w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii (m.in. 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim rakiem żołądka z przerzutami
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IgG1	Immunoglobulina G1
IHC	Techniki immunohistochemiczne
INAMI	fr. <i>Institut national d'assurance maladie-invalidité</i> ; Belgijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LVEF	ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> ; Frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



NCI-CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> Klasyfikacja opracowana przez NCI, na podstawie której dokonuje się oceny działań niepożądanych
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut ds. Doskonalenia Leczenia Klinicznego
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Całkowite przeżycie
PELF	Chemioterapia według schematu: cisplatyna + folinian wapnia + 5-fluorouracyl
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PFS	ang. <i>Progression Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wyniki zdrowotny, badanie
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
QLQ-C30	ang. <i>Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
QLQ-STO22	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia osób z rakiem żołądka
Q-TWIST	ang. <i>Quality-adjusted time without disease symptoms or treatment toxicity</i> ; Czas bez objawów choroby i ubocznych skutków leczenia z uwzględnieniem jakości życia
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> ; Skala odpowiedzi na leczenie
REL	Czas od momentu wystąpienia progresji choroby do momentu zakończenia obserwacji lub zgonu
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAP	ang. <i>Safety Analysis Population</i> ; Populacja bezpieczeństwa definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych

SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SISH	ang. <i>Silver in situ hybridization</i> ; Technika hybrydyzacji <i>in situ</i>
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
ToGA	Akronim badania klinicznego dotyczącego zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: 5-fluorouracyl + cisplatyna/ kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim rakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego
TOX	Czas trwania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia
TTP	ang. <i>Time to Progression</i> ; Czas do wystąpienia progresji choroby
TWiST	ang. <i>Time without disease symptoms or treatment toxicity</i> ; Różnica pomiędzy czasem wolnym od progresji choroby, a czasem trwania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [115]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatiną lub kapecytabiną i cisplatiną względem podania samej chemioterapii dwulekowej (5-fluorouracyl + cisplatina lub kapecytabina + cisplatina) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej¹. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [113], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [114] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [115].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 1. randomizowane badanie kliniczne o akronimie ToGA (wyniki dla populacji ogólnej, subpopulacji wyodrębnionych na podstawie czynników stratyfikujących oraz subpopulacji azjatyckiej – Japończycy); 2 badania obserwacyjne (prospektywne i retrospektywne bez grupy kontrolnej); 2 badania nieopublikowane; 18 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa; 10przeглядów systematycznych i 5 raportów HTA.
- III. Przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie ToGA analiza wykazała, że **podanie trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatiną lub kapecytabiną i cisplatiną względem komparatora związane jest z:**
 - **istotną statystycznie korzyścią w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego** [główny punkt końcowy badania], szczególnie w subpopulacji pacjentów IHC2+/FISH+ lub IHC3+ oraz chorych z przerzutowym stadium zaawansowania choroby oraz w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów IHC2+/FISH+ lub IHC3+²,
 - **istotną statystycznie korzyścią w zakresie:** wydłużenia czasu przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania], przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do wystąpienia progresji choroby, czasu trwania odpowiedzi na leczenie; zwiększenia m.in. prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem), częściowej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby oraz zmniejszenia m.in. ryzyka wystąpienia progresji choroby w populacji ogólnej³; ponadto, **dodanie produktu leczniczego Herceptin® do chemioterapii nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia, jak i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii** (nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną m.in. w zakresie ryzyka wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki leku lub przerwania leczenia, działań niepożądanych prowadzących do zgonu, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu oraz zdecydowanej większości poszczególnych działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, jak i w 3. lub 4. stopniu nasilenia; ponadto, nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie działań niepożądanych o charakterze kardi toksycznosci tj. zaburzenia serca, zdarzenia sercowe, zdarzenia sercowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia; wyjątek stanowi ryzyko wystąpienia zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), które było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częstsze w grupie otrzymującej trastuzumab w połączeniu z chemioterapią [1]-[12].

^{1,2} Populacja docelowa zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin® [24] oraz spełniająca kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134].

³Pacjenci, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 określoną jako: IHC2+/FISH+ lub IHC3+ i stanowili ogółem 76% populacji biorącej udział w badaniu o akronimie ToGA.

- IV. Badania obserwacyjne (prospektywne i retrospektywne bez grupy kontrolnej) [16]-[19] potwierdzają skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu.
- V. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [24]-[41] potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią. Działania niepożądane występujące po jego podaniu mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i w większości przypadków nie wymagają przerwania leczenia.
- VI. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [42]-[56] są zgodne z wnioskami wypływającymi z niniejszej analizy w odniesieniu do efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w analizowanym wskazaniu (w szczególności dla subpopulacji pacjentów wykazujących nadekspresję receptora/amplifikację genu HER2 określaną jako IHC2+/FISH+ lub IHC3+, ponieważ opierają się one na wynikach badania klinicznego o akronimie ToGA, stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej).
- VII. Podsumowując, jak wykazano na podstawie wyników badania o akronimie ToGA **podawanie trastuzumabu istotnie statystycznie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej, jak również nie pogarsza istotnie jakości życia pacjentów przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa u chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Istotne korzyści z zastosowania trastuzumabu odnoszą w szczególności pacjenci z nadekspersją receptora lub amplifikacją genu HER2 określaną jako IHC2+/FISH+ lub IHC3+, jak również pacjenci z przerzutowym stadium choroby.** Zatem **można stwierdzić, że trastuzumab** podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną **jest skuteczną i jedyną jak do tej pory rekomendowaną opcją terapeutyczną** w szczególności wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem).

Warto również podkreślić, że **Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM rekomendują finansowanie ze środków publicznych trastuzumabu** (produkt leczniczy Herceptin®) podawanego w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną we wskazaniu rak żołądka w ramach programu terapeutycznego, który aktualnie nazywany jest programem lekowym NFZ (na podstawie stanowiska Rady Konsultacyjnej przy AOTM nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [116] oraz rekomendacji Prezesa AOTM nr 84/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [117]).

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w porównaniu do wybranego komparatora ██████████ ██████████ leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej⁴.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [113], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [114] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [115],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 1. randomizowane badanie kliniczne (badanie o akronimie ToGA) opisane w referencjach [1]-[15] (populacja ogólna [1]-[12], subpopulacje wyodrębnione na podstawie czynników stratyfikujących [1], [11]-[12], subpopulacja azjatycka – Japończycy⁵ [13]-[15]),
- 2 badania obserwacyjne (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej [16]-[18], badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej [19]),
██████████
- 18 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (dane z ChPL Herceptin® [24], dane ze streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Herceptin® [25], raporty o działaniach niepożądanych: FDA [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33],[34], Health Canada [35], 2 badania obserwacyjne niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy [17], [18], opracowania dotyczące profilu bezpieczeństwa [38], [39], [40], [41]),
- 15 opracowań (badań) wtórnych (10 przeglądów systematycznych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51]; 5 raportów HTA [52], [53], [54], [55], [56]).

⁴ Populacja docelowa zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin®[24] oraz spełniająca kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134].

⁵ Ponieważ wyniki dotyczące tej supopulacji w mniejszym stopniu mają przełożenie na warunki polskie zostały omówione w Aneksie do niniejszego opracowania.

Wyniki:

Trastuzumab podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne (badanie o akronimie ToGA) opisane w referencjach [1]-[15], na podstawie którego porównano bezpośrednio zastosowanie trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl i cisplatyna lub kapecytabina i cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej⁶. W ramach publikacji opisujących badanie o akronimie ToGA przedstawiono wyniki uzyskane dla: subpopulacji chorych z nadekspresją receptora/amplifikacją genu HER2 określaną jako IHC2+/FISH+ lub IHC3+ oraz nowotworem dającym przerzuty⁷ [1], [11]-[12], populacji ogólnej⁸ biorącej udział w badaniu [1]-[12], subpopulacji wyodrębnionych na podstawie czynników stratyfikujących [1], [11]-[12] oraz subpopulacji azjatyckiej – Japończycy [14]-[16]. Okres obserwacji określono jako: okres mierzony do momentu zgonu, utraty z okresu obserwacji lub zakończenia badania; wyniki podane w referencjach [1], [12], [14] odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej – 17,1 miesięcy; wyniki podane w referencji [11] odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej – 25,4 miesięcy. Zastosowane w badaniu o akronimie ToGA dawki leków wyniosły odpowiednio: trastuzumab podawany we wlewie dożylnym w dawce początkowej wynoszącej 8 mg/kg w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie w dawce 6 mg/kg; 5-fluorouracyl podawany w ciągłym wlewie dożylnym 1.-5. dnia cyklu w dawce 800 mg/m²/dzień; kapecytabina podawana doustnie 2 razy dziennie przez 14 dni cyklu w dawce 1 000 mg/m²; cisplatyna podawana w postaci 2-godzinnej wlewu 1. dnia każdego cyklu w dawce 80 mg/m². Każdy cykl trwał 3 tygodnie (21 dni). W przypadku subpopulacji chorych pochodzenia azjatyckiego (Japończycy) podawaną chemioterapię stanowił tylko schemat: kapecytabina + cisplatyna. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych: Herceptin® (trastuzumab) [24], Fluorouracyl VP® (5-fluorouracyl) [121], Xeloda® (kapecytabina) [122], Cisplatin Teva® (cisplatyna) [123], do stosowania tych leków w analizowanym wskazaniu.

W przypadku powyższej subpopulacji pacjentów w ramach badania o akronimie ToGA nie uzyskano dostępu do innych wyników z zakresu skuteczności klinicznej czy oceny profilu bezpieczeństwa.

^{6,7}Populacja docelowa zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin® [24] oraz spełniająca kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134].

⁸Pacjenci, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 określaną jako: IHC2+/FISH+ lub IHC3+ i stanowili ogółem 76% populacji biorącej udział w badaniu o akronimie ToGA.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja ogólna pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) badania o akronimie ToGA⁹

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem:** przeżycia całkowitego (13,8 miesięcy vs 11,1 miesięcy; HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91]), przeżycia wolnego od progresji choroby (6,7 miesięcy vs 5,5 miesięcy; HR=0,71 [95%CI: 0,59; 0,85]), do wystąpienia progresji choroby oraz trwania odpowiedzi na leczeniem [1], [12],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia:** odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby [1], [12] oraz ukończenia >6. cykli terapii [11],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:** progresji choroby [1], [12], ukończenia <6. cykli terapii oraz ukończenia 6. cykli terapii [11],
- **porównywalnym ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem wystąpienia:** całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby [1], [12],
- **porównywalnym ryzykiem ($p > 0,05$) wystąpienia:** zgonu ogółem, zgonu z powodu progresji choroby lub nieznanymi przyczynami, przerwania leczenia z przyczyn niezwiązanych z profilem bezpieczeństwa (ogółem) oraz z powodu braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie [11].

Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnej różnicy odnośnie wpływu leczenia na ogólną jakość życia, a także w odniesieniu do poszczególnych aspektów ocenianych w kwestionariuszach. Odsetek tzw. *compliance* był wysoki, w obu ramionach około 90% badanych stosowało się do zaleceń lekarskich[6]. Ponadto, wyniki analizy Q-TWIST potwierdziły, że **dodanie trastuzumabu do schematu chemioterapeutycznego przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego bez negatywnego wpływu na jakość życia oraz bezpieczeństwo chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego** [5].

Podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii dwulekowej wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** działań niepożądanych prowadzących do zgonu w ciągu 60-ciu dni, zaburzeń serca [1]; ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu, działań niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania co najmniej jednego z leków podawanych w badaniu, działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia takich jak - wzrost masy ciała, niestrawność, postępująca niewydolność nerek, nefrotoksyczność, obrzęk, obrzęk obwodowy, łysienie, zaburzenia pigmentacji skóry, wysypka, zawroty głowy, neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy, czkawka, kaszel, krwawienie z nosa, zapalenie górnych dróg oddechowych, bezsenność, ból pleców; działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia takich jak - gorączka, ostra niewydolność nerek, krwotok w przewodzie pokarmowym, hiponatremia, hipalbuminemia, hipokalcemia, zatorowość płucna, wstrząs septyczny, kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie dróg oddechowych, udar mózgu, letarg, zaburzenia świadomości, hiperbilirubinemia, zakrzepica żył głębokich, leukopenia, pancytopenia; działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia takich jak - ból w nadbrzuszu, spadek klirensu kreatyniny; ciężkich działań niepożądanych takich jak – wymioty, nudności, krwotok w przewodzie pokarmowym, ból brzucha, gorączka, zmęczenie, zgon z powodu zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zapalenie błony śluzowej, odwodnienie, jądłowstręt, wstrząs septyczny, zapalenie dróg oddechowych, zatorowość płucna, udar mózgu, ostra niewydolność nerek, gorączka w przebiegu neutropenii, anemia, neutropenia, pancytopenia [11]; dreszczy w 3. lub 4. stopniu nasilenia [1]; działań niepożądanych prowadzących do zgonu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych (ogółem), działań

⁹ Pacjenci, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 określaną jako: IHC3+ lub IHC2+/FISH+ i stanowili ogółem 76% populacji biorącej udział w badaniu o akronimie ToGA.

niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia ogółem, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu, zdarzeń sercowych; działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - zapalenia jamy ustnej, utraty masy ciała, zapalenia błony śluzowej, zapalenia nosogardzieli, co najmniej jednego zdarzenia sercowego w 3. lub 4. stopniu nasilenia, działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - nudności, wymiotów, zmęczenia, zaparcie, astenii, bólu brzucha, hipokaliemii, odwodnienia, duszności, neutropenii, gorączki w przebiegu neutropenii, anemii, trombocytopenii, jadłowstrętu, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, niewydolności nerek [1], [11],

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:** ciężkich działań niepożądanych (dla wyników podawanych w referencji [11]); brak istotnych statystycznie różnic wykazano dla wyników przedstawionych w referencji [1]), biegunki (bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia), zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia, utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia, dysfagii bez względu na stopień nasilenia (dla wyników podawanych w referencji [11]); brak istotnych statystycznie różnic wykazano dla wyników przedstawionych w referencji [1]), dysfagii w 3. lub 4. stopniu nasilenia, gorączki bez względu na stopień nasilenia, zapalenia błony śluzowej bez względu na stopień nasilenia, zapalenia nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia, dreszczy bez względu na stopień nasilenia, zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory [1], [11], spadku poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia; działań niepożądanych występujących w stopniu ciężkim – biegunka, dysfagia, zapalenie płuc [11].

Subpopulacje wyodrębnione na podstawie czynników stratyfikujących

Jak podkreślono w badaniu ToGA wyniki dotyczące poszczególnych subpopulacji należy interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką liczbę zdarzeń dotyczących przeżyć, które wystąpiły w niektórych z grup.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią** [redacted]

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów:** z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w żołądku, z chorobą mierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 0-1, otrzymujących chemioterapię zawierającą kapecytabinę, w wieku ≥ 60 lat, płci męskiej, pochodzących z Centralnej i Południowej Ameryki oraz Europy, z rakiem żołądka typu jelitowego, z przerzutami trzewiowymi (do płuc i wątroby), u których nie przeprowadzono wcześniej resekcji żołądka, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła > 2 , u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła > 4 ,
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w czasie przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów:** z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w połączeniu żołądkowo-przełykowym, z chorobą niemierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 2, otrzymujących chemioterapię zawierającą 5-fluorouracyl, w wieku < 60 lat, płci żeńskiej, pochodzących z Azji lub innych regionów geograficznych niż Centralna i Południowa Ameryka czy Europa, z rakiem żołądka typu rozlanego lub mieszanego, bez przerzutów trzewiowych (do płuc i wątroby), u których przeprowadzono wcześniej resekcję żołądka, u których stosowano wcześniej chemioterapię, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła 1-2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła 1-4 [1].

W przypadku subpopulacji wyodrębnionych na podstawie czynników stratyfikujących w ramach badania o akronimie ToGA nie analizowano innych punktów z zakresu skuteczności klinicznej, jak również nie podano informacji na temat profilu bezpieczeństwa.

Badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne):

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań obserwacyjnych [16]-[18] (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej o akronimie HerMES), [19] (badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej), **potwierdzają skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu** podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Jak wykazano w

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



badaniu o akronimie HerMES [16]-[18] połączenie trastuzumabu z różnymi schematami chemioterapii (w tym również z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna, które podawano 28% pacjentów) okazało się bezpieczne i skuteczne w ramach powszechnej praktyki klinicznej leczenia przerzutowego raka żołądka. Z kolei wyniki badania retrospektywnego [19] potwierdzają, że pacjenci z HER2 dodatnim rakiem żołądka (IHC2+/FISH lub IHC3+) leczeni trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią charakteryzują się lepszym rokowaniem w porównaniu do pacjentów HER2 ujemnych.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41] **potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią**. Działania niepożądane występujące po jego podaniu mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i zwykle nie wymagają przerwania leczenia. Ponadto, profil bezpieczeństwa trastuzumabu jest dobrze poznany i jego stosowanie nie wiąże się z wystąpieniem niespodziewanych działań niepożądanych. Wśród najcięższych i najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu leczniczego Herceptin® wymieniane są: kardi toksycyżność, reakcje związane z wlewem, toksycyżność hematologiczna (w szczególności neutropenia) i zdarzenia związane z układem oddechowym. Należy jednak podkreślić, że większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem leczniczym Herceptin® kontynuuje leczenie bez dodatkowych zaburzeń kardiologicznych [24], [33].

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56] są zgodne z wnioskami wpływającymi z niniejszej analizy w odniesieniu do efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych uwzględnionych w niniejszej analizie opierają się na wynikach badania klinicznego o akronimie ToGA, stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej. Autorzy opracowań wtórnych (na podstawie wyników z badania o akronimie ToGA) podkreślają, że **największe korzyści z zastosowania trastuzumabu odnoszą pacjenci, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 określaną jako IHC2+/FISH lub IHC3+**.

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, jak wykazano w badaniu o akronimie ToGA, **podawanie trastuzumabu istotnie statystycznie wpływa na poprawę parametrów z zakresu klinicznej skuteczności, jak również nie pogarsza jakości życia przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa u chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej**.

Warto zaznaczyć, że w raku żołądka, ekspresja receptora HER2 jest uznawana za jeden z czynników wpływających na gorsze rokowanie pacjentów [58], [76]. Potwierdzono, że **chorzy na raka żołądka, u których występuje nadekspresja/amplifikacja HER2, wykazują się znacząco gorszym przeżyciem** w porównaniu do chorych z rakiem HER2-ujemnym [133]. Dlatego, wykazanie istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w związku ze stosowaniem trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu daje możliwość dla takich pacjentów do zastosowania skutecznego i bezpiecznego leczenia. **Warto zaznaczyć, że istotne korzyści z zastosowania trastuzumabu odnoszą w szczególności pacjenci z nadekspresją receptora lub amplifikacją genu HER2 określaną jako**

IHC2+/FISH+ lub IHC3+, jak również pacjenci z przerzutowym stadium choroby¹⁰. Można zatem stwierdzić, że trastuzumab podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną **jest wartościową i skuteczną opcją terapeutyczną** w szczególności wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem).

Ponadto, na podstawie informacji z przeanalizowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) oraz opinii ekspertów wynika, że jedyną (jak do tej pory) rekomendowaną metodą leczenia systemowego chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej jest zastosowanie trójlekowego schematu chemioterapii: **trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna**(opinia Prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego [124], [125], Polskie Towarzystwo Onkologiczne [126], *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland*, *British Society of Gastroenterology*, *British Association of Surgical Oncology* [127], *Spanish Society of Medical Oncology* [128], *National Comprehensive Cancer Network* [129], *National Cancer Institute* [130], *Cancer Care Ontario* [44], *European Society for Medical Oncology* [132], *Alberta Health Services* [135], [136]).

Warto również podkreślić, że zasadność finansowania trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin[®]) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna była już oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. **Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM rekomendują finansowanie ze środków publicznych trastuzumabu** (produkt leczniczy Herceptin[®]) podawanego w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną we wskazaniu rak żołądka w ramach programu terapeutycznego, który aktualnie nazywany jest programem lekowym NFZ (na podstawie stanowiska Rady Konsultacyjnej przy AOTM nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [116] oraz rekomendacji Prezesa AOTM nr 84/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [117]). Ponadto, w 2010 roku **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wydało pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania trastuzumabu w zakresie subpopulacji pacjentów z ekspresją HER2 określaną immunohistochemicznie na 3+** [52].

¹⁰Populacja docelowa zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin[®][24] oraz spełniająca kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134].

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w porównaniu do zastosowanie samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej (populacja docelowa zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin® [24] oraz spełniająca kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134]).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [113], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration*– „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [114] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [115].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),

- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania przeglądów systematycznych oraz badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [113] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 18.03.-06.05.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieuwjęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kweryndy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 18.03.-06.05.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do zasadniczej części analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej (populacja docelowa zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin® [24] oraz spełniająca kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134]),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna,

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona m.in.: czasem przeżycia całkowitego, czasem przeżycia wolnego od progresji choroby, czasem do wystąpienia progresji choroby, odpowiedzią na leczenie, całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie, stabilizacją choroby, progresją choroby, wskaźnikiem kontroli choroby, czasem trwania odpowiedzi na leczenie, ukończeniem udziału w badaniu [wskaźnik retencji], niepowodzeniem leczenia [konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu], ukończeniem udziału w badaniu z powodu braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie, czasem do ukończenia udziału w badaniu [niepowodzenia w leczeniu], czasem do ukończenia udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, ryzykiem zgonu, jakością życia) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony m.in. ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych [ogółem, ciężkich i poważnych], działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacją z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonem z powodu działań niepożądanych [ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem] oraz czasem do ukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz badania pierwotne o niższej wiarygodności.

Kryteria ogólne przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,

- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej,
- w odniesieniu do badań z grupą:
 - poszukiwano badań bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem wybranego komparatora – podania samej chemioterapii dwulekowej,
 - w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem wybranego komparatora (technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora,
 - w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna z wybranym komparatorem (technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych, które zostają włączone do zasadniczej części analizy wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych dowodach naukowych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (N.W., J.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby

trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [113].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (N.W., J.K.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95%

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozсіяnej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



przedziału ufności oraz wartości p . Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [119].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [120].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej. Warto podkreślić, że populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin® [24] oraz spełnia kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134] (szczegółowe omówienie tych kryteriów zostało przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [120]).

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podanie wyłącznie chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - czas przeżycia całkowitego,
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby,
 - czas do wystąpienia progresji choroby,
 - odpowiedź na leczenie,
 - całkowita odpowiedź na leczenie,
 - częściowa odpowiedź na leczenie,

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- stabilizacja choroby,
- progresja choroby,
- wskaźnik kontroli choroby,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- ukończenie badania [wskaźnik retencji],
- niepowodzenie leczenia [koniczność zastosowanie chemioterapii II rzutu],
- utrata z badania z powodu braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie,
- czas do ukończenia udziału w badaniu [niepowodzenia leczenia],
- czas do ukończenia udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia,
- ryzyko zgonu,
- jakość życia,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich i poważnych),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych (ogółem oraz związanego z zastosowanym leczeniem),
 - oraz czas do ukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.



4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo], dotyczących stosowania trastuzumabu w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja	
Randomizowane badanie kliniczne (badanie o akronimie ToGA)					
Chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej	Subpopulacja pacjentów w zależności od statusu ekspresji HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby	Trastuzumab + 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna vs brak leczenia z zastosowaniem trastuzumabu (5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna)	Bezpośrednie	-	[1], [11]-[12],[52]
	Populacja ogólna				[1]-[12]
	Subpopulacje pacjentów w zależności od czynnika stratyfikującego	[1]			
	Subpopulacja azjatycka (Japończycy)	Trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna vs brak leczenia z zastosowaniem trastuzumabu (kapecytabina + cisplatyna)			[13]-[15]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Referencja		
Badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne)					
Chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej	Bez grupy kontrolnej – prospektywne	Trastuzumab + 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna lub 5-fluorouracyl + cisplatyna + leukoworyna lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna + docetaxel lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna lub kapecytabina lub inne kombinacje lub trastuzumab w monoterapii	[16]-[18]		
	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne	Trastuzumab (nie podano dokładnie w jakim schemacie) jako pierwsza, druga lub kolejna linia leczenia	[19]		

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov, www.roche-trials.com)			
Chorzy z HER2 dodatnim [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Chorzy z rakiem żołądka (w tym z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej)	EMA (ChPL, EPAR)	Trastuzumab (w monoterapii lub w skojarzeniu)	[24], [25]
	Raporty FDA		[26]-[34]
	Raporty <i>Health Canada</i>		[35]
	Inne dowody naukowe (badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia, opracowania wtórne)		Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia: [36], [37] Opracowania wtórne: [38], [39], [40], [41]
	Raporty <i>Thompson Micromedex</i> ®, <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , <i>URPL</i>	-	Brak
Opracowania (badania) wtórne			
Chorzy z rakiem żołądka (w tym z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej)	Przeglądy systematyczne	Trastuzumab (w monoterapii lub w skojarzeniu)	[42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51]
	Raporty HTA		[52], [53], [54], [55], [56]

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej [REDACTED]



5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU (PRODUKT LECZNICZY HERCEPTIN[®], PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) PODAWANEGO W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATÓW: 5-FLUOROURACYL + CISPLATYNA LUB KAPECYTABINA + CISPLATYNA W LECZENIU CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU PODAWANEGO W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATÓW: 5-FLUOROURACYL + CISPLATYNA LUB KAPECYTABINA + CISPLATYNA W LECZENIU CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ [REDACTED]

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozlanej – badanie o akronimie ToGA opisane w 12. referencjach [1]-[12] [1. publikacja pełnotekstowa [1] (Bang i wsp. 2010); [REDACTED] [REDACTED]. publikacje stanowiące dane z rejestru [protokoły + wstępne wyniki] [2], [3]; 7 abstraktów konferencyjnych [4] (Van Cutsem i wsp. 2009), [5] (Chung i wsp. 2010), [6] (Satoh i wsp. 2010), [7] (Bang i wsp. 2008), [8] (Yang i wsp. 2011), [9] (Bang i wsp. 2009), [10] (Bang i wsp. 2009)] oraz 5 publikacji wtórnych opisujących to badanie [57] (Schulte 2010), [58] (Jørgensen 2010), [59] (Petrelli i wsp. 2009), [60] (Bang 2012), [61] (Höhler i wsp. 2012). W ramach publikacji [1], [11]-[12] przedstawiono również wyniki subanalizy pacjentów m.in. w zależności od nadekspresji receptora HER2. Dodatkowo zidentyfikowano również subanalizę wyników z badania o akronimie ToGA obejmującą pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończycy) opisaną w 3. referencjach [13]-[15] [2. publikacje pełnotekstowe [14] (Sawaki i wsp. 2012), [15] (Satoh i wsp. 2012); 1 abstrakt konferencyjny [13] (Sawaki i wsp. 2011) – wyniki te zostały przedstawione w osobnym rozdziale w Aneksie do niniejszego opracowania. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badania o akronimie ToGA w populacji ogólnej (referencje [1] (Bang i wsp. 2010), [redacted]; wykorzystano także wyniki opisane w referencjach [5] (Chung i wsp. 2010) i [6] (Satoh i wsp. 2010), dotyczące jakości życia), subpopulacjach wyodrębnionych w ramach dodatkowych analiz (referencja [1] (Bang i wsp. 2010), [11]-[12] [redacted]; referencja [52] – raport NICE dotyczący analizowanego wskazania) oraz subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończycy; referencja [14] (Sawaki i wsp. 2012); ostatecznie nie wykorzystano publikacji pełnotekstowej [15] (Satoh i wsp. 2012), ponieważ dotyczyła ona jedynie właściwości farmakokinetycznych kapecytabiny i cisplatyny). W analizie nie przytaczano również wyników z opracowań wtórnych opisujących badanie o akronimie ToGA [57]-[61] ponieważ pokrywały się one z wynikami przedstawionymi w publikacjach pierwotnych opisujących badanie o akronimie ToGA.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do niniejszej analizy klinicznej oraz jego subanalizach.

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ToGA i jego subanalizach włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Punkt końcowy	Badanie	
	Badanie o akronimie ToGA (populacja ogólna) [1]-[12]	Subanaliza badania o akronimie ToGA (populacja pacjentów w zależności od stratyfikacji) [1], [11]-[12]
Skuteczność kliniczna		
Czas przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn)	+ główny punkt końcowy badania	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn, monitorowany co 6 tygodni)	+	-
Czas do wystąpienia progresji choroby	+	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	+	-
Czas do ukończenia udziału w badaniu (niepowodzenia w leczeniu)	-	-
Czas do ukończenia udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	-	-
Odpowiedź na leczenie (suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, oceniana co 4 tygodnie zgodnie z klasyfikacją RECIST; w przypadku pacjentów z nowotworem niepodlegającym ocenie, odpowiedź na leczenie mierzono za pomocą badań diagnostycznych)	+	-
Całkowita odpowiedź na leczenie	+	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	+	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej



Punkt końcowy	Badanie	
	Badanie o akronimie ToGA (populacja ogólna) [1]-[12]	Subanaliza badania o akronimie ToGA (populacja pacjentów w zależności od stratyfikacji) [1], [11]-[12]
Stabilizacja choroby	+	-
Progresja choroby	+	-
Wskaźnik kontroli choroby (całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby)	+	-
Ukończenie udziału w badaniu (wskaźnik retencji)	+	-
Niepowodzenie leczenia (koniczność zastosowanie chemioterapii II rzutu w związku z wystąpieniem progresji choroby)	+	-
Ukończenie udziału w badaniu z powodu braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie	+	-
Ryzyko zgonu	+	-
Jakość życia (oceniana po każdym kolejnych 3. tygodniach od udokumentowania progresji choroby za pomocą kwestionariusza <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC</i>)	+	-
Profil bezpieczeństwa (oceniają na podstawie klasyfikacji <i>National Cancer Institute Common Terminology [NCI-CTCAE]</i> wersja 3.0; ciężkie [ang. <i>serious</i>] działania niepożądane oceniano w oparciu o wytyczne <i>International Conference on Harmonization</i>)		
Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (ogółem)	+	-
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych	+	-
Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych	+	-
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem	+	-
Ryzyko wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	+	-
Ryzyko zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (ogółem i/lub związanych z zastosowanym leczeniem)	+	-
Czas do ukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	-	-

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

Stopień ekspresji receptora HER2 u pacjentów zakwalifikowanych do badania analizowano metodą immunohistochemiczną (IHC), amplifikację genu HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* (FISH)

szczegółowe omówienie tych metod zostało przedstawione w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 14.11.).

Do badania o akronimie ToGA włączani byli pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego HER2-dodatni tj. z nadekspresją

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



receptora HER2 wyrażoną przez IHC3+ lub pozytywny wynik FISH¹¹. [REDACTED]

Pacjenci określani jako IHC 0/FISH+ oraz IHC 1+/FISH+ stanowili 22% (131/584) osób włączonych do badania. Ponadto, 1% pacjentów (7/584) zostało sklasyfikowanych jako IHC [REDACTED] [REDACTED]. Szczegółowe informacje dotyczące liczby oraz odsetka osób, u których wykazano poszczególne stopnie ekspresji receptora HER2 zostały przedstawione w tabelce z charakterystyką populacji biorącej udział w badaniu o akronimie ToGA (patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.4.). **W badaniu o akronimie ToGA, większość pacjentów z populacji ogólnej wykazywała nadekspresję HER2 określaną jako IHC3+ lub IHC2+/FISH+ są to zatem pacjenci bezpośrednio odpowiadający kryteriom włączenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134].**

Do badania o akronimie ToGA włączono pacjentów z przerzutowym i miejscowo zaawansowanym stadium choroby. Należy jednak zaznaczyć, że w każdej z analizowanych grup chorych z miejscowym zaawansowaniem choroby stanowili niewielki odsetek (po 3% w każdej z grup; ogółem 20/584). **W ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ do leczenia trastuzumabem mają być włączani pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka,** zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Herceptin® [24].

W badaniu o akronimie ToGA wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*), spełniającej kryteria analizy ITT (ang. *Intention To Treat*). Populacja FAS definiowana była jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku stosowanego w badaniu. W populacji FAS grupy zostały określone zgodnie z randomizacją. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa – SAP (ang. *Safety Analysis Population*), definiowanej jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku. W populacji bezpieczeństwa grupy zostały określone na podstawie rzeczywiście otrzymanego leku [11], [12] [REDACTED]

¹¹FISH +/-IHC 0; FISH +/-IHC 1+; FISH +/-IHC 2+; FISH +/-IHC 3+; FISH +/-IHC 3+; FISH +/-IHC brak wyniku ;FISH brak wyniku/IHC 3+.

¹²IHC3+/ FISH+, IHC3+/ FISH-, IHC3+/ FISH brak wyniku.

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej [REDACTED]



[REDACTED]. Okres leczenia w badaniu określono jako: okres mierzony do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu (założono podanie co najmniej 6 cykli chemioterapii każdy po 21 dni). Okres obserwacji określono jako: okres mierzony do momentu zgonu, utraty z okresu obserwacji lub zakończenia badania; wyniki podane w referencji [1] (Bang i wsp. 2010), [12] [REDACTED] [REDACTED] odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy (mediana liczby podanych cykli chemioterapii: 8, zakres 1-49; czas leczenia trastuzumabem 4,9 miesięcy, zakres 0,03-33,18) oraz w grupie kontrolnej – 17,1 miesięcy; wyniki podane w referencji [11] (raport z badania dostarczone przez Zamawiającego - *date on file*) odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy [95% CI: 26; 33]¹³ oraz w grupie kontrolnej – 25,4 miesięcy [95% CI: 23; 29]¹⁴.

Zastosowane w badaniu o akronimie ToGA dawki leków wyniosły odpowiednio: trastuzumab podawany we wlewie dożylnym w dawce początkowej wynoszącej 8 mg/kg w pierwszym dniu pierwszego cyklu, a przez następne cykle podawano dawkę 6 mg/kg; 5-fluorouracyl podawany w ciągłym wlewie dożylnym 1.-5. dnia cyklu w dawce 800 mg/m²/dzień; kapecytabina podawana doustnie 2 razy dziennie przez 14 dni cyklu w dawce 1 000 mg/m²; cisplatyna podawana w postaci 2-godzinnej wlewu pierwszego dnia każdego cyklu w dawce 80 mg/m². Każdy cykl trwał 3 tygodnie (21 dni) [1] (Bang i wsp. 2010), [11]-[12] (raporty z badania dostarczone przez Zamawiającego - *date on file*). Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Herceptin[®] (trastuzumab) [24], Fluorouracyl VP[®] (5-fluorouracyl) [121], Xeloda[®] (kapecytabina) [122], Cisplatin Teva[®] (cisplatyna) [123]. Ogółem 584 osoby otrzymały co najmniej 1. dawkę, co najmniej 1 z komponentów leku stosowanego w badaniu i zostały uwzględnione w analizie odpowiadającej populacji SAP [11], [12] (raporty z badania dostarczone przez Zamawiającego - *date on file*).

^{13, 14} Oszacowane na podstawie krzywych Kaplan-Meier [11](raport z badania dostarczone przez Zamawiającego - *date on file*).

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TRASTUZUMABU PODAWANEGO W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATÓW: 5-FLUOROURACYL + CISPLATYNA LUB KAPECYTABINA + CISPLATYNA W LECZENIU CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ

[REDAKTED]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie ToGA [1] (Bang i wsp. 2010) oraz doniesień konferencyjnych [5] (Chung i wsp. 2010), [6] (Sato i wsp. 2010), w zakresie jakości życia, dla okresu obserwacji,

[REDAKTED]

były bardzo porównywalne z danymi przedstawionymi w referencji pełnotekstowej [1] (Bang i wsp. 2010)).

[REDAKTED] inne istotne dane, których nie zidentyfikowano w publikacjach pełnotekstowych, dla okresu obserwacji którego mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesiąca oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy. Powołano się również na wyniki zamieszczone w raporcie NICE [52] i ChPL Herceptin® [24].

Subpopulacje pacjentów badania o akronimie ToGA, wyodrębnione w zależności od: stopnia ekspresji receptora HER2 analizowanego metodą IHC oraz metodami FISH oraz stopnia zaawansowania choroby (ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej¹⁵)

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej obejmującej analizę głównego punktu końcowego badania (czas przeżycia całkowitego) dla powyższych subpopulacji w badaniu o akronimie ToGA zostały uzyskane na podstawie analiz: wstępnie planowanej oraz *post-hoc*.

Wynikidła punktów końcowych – czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby zamieszczone w tabeli nr 3 zaznaczone kolorem szarym dotyczą subpopulacji pacjentów IHC2+/FISH+ lub IHC3+ oraz chorych w przerzutowym stadium choroby, którzy odpowiadają kryteriom włączenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134] i zgodnych z ChPL Herceptin® [24].

¹⁵Pacjenci HER2 dodatni, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 określoną jako IHC2+/FISH+ lub IHC3+ oraz pacjenci z przerzutowym stadium zaawansowania choroby.

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej



Tabela 3. Skuteczność kliniczna (mediana czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna; subpopulacje pacjentów analizowane w badaniu o akronimie ToGA w zależności od stopnia ekspresji receptora HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby.

Analizowana subpopulacja	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego					
Wstępnie planowana analiza wyników (N=561) dla subpopulacji pacjentów z określonym statusem HER2					
IHC0/FISH+ (N=61)	[1]	10,6	7,2	0,92 [0,48; 1,76]	p>0,05
IHC1+/FISH+ (N=70)		8,7	10,2	1,24 [0,70; 2,20]	p>0,05
IHC2+/FISH+ (N=159)		12,3	10,8	0,75 [0,51; 1,11]	p>0,05
IHC3+/FISH+ (N=256)		17,9	12,3	0,58 [0,41; 0,81]	p<0,05
IHC3+/FISH ujemny (N=15)		17,5	17,7	0,83 [0,20; 3,38]	p>0,05
Analiza post-hoc (N=577) dla subpopulacji pacjentów z określonym statusem HER2					
IHC0 lub1+/FISH+ (N=131)	[1]	10,0	8,7	1,07 [0,70; 1,62]	p>0,05
IHC2+/FISH+ lub IHC3+ (N=446)	[1]	16,0 N=228	11,8 N=218	0,65 [0,51; 0,83]	p<0,05
IHC3+ (N=279)	[52]	18,0 N=144	12,4 N=135	0,57 [0,41; 0,79]	p<0,05
		B.d.		0,51 [0,36; 0,72]^	p<0,05
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania choroby (N=584)					
Miejscowo zaawansowana (N=20)	[1]	B.d.		1,20 [0,29; 4,97]	p>0,05
Przerzutowa (N=564)				0,73 [0,59; 0,90]	p<0,05
Czas przeżycia wolny od progresji choroby					

2010 [52]. Okres obserwacji: mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Mediana podawana w miesiącach. * Wartość p została określona przez Autorów analizy na podstawie wartości przedziału ufności dla parametru HR. B.d. – brak danych. ^ Skorygowana wartość parametru HR, uwzględniająca nierównowagę pomiędzy charakterystykami wyjściowymi pacjentów w analizowanych grupach w subpopulacji z IHC3+.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) dłuższym czasem przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC3+/FISH+, IHC2+/FISH+ lub IHC3+ (analiza post-hoc) oraz nowotworem dającym przerzuty, IHC3+ (analiza post-hoc),**
- **istotnie statystycznie (p<0,05) dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów: IHC2+/FISH+ lub IHC3+,**

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w czasie przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC0/FISH+(analiza post-hoc), IHC1+/FISH+, IHC2+/FISH+, IHC3+/FISH ujemny, IHC0 lub 1+/FISH+(analiza *post-hoc*), z chorobą miejscowo zaawansowaną.



Populacja ogólna pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) badania o akronimie ToGA¹⁷

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *ang.time to event*) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna; populacja ogólna badania o akronimie ToGA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna N=290 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania]	[1], [12]	13,8 [12; 16]	11,1 [10; 13]	0,74 [0,60; 0,91]	p=0,0046
Czas przeżycia wolny od progresji choroby		6,7 [6; 8]	5,5 [5; 6]	0,71 [0,59; 0,85] 0,71 [0,59; 0,86]*	p=0,0002 p=0,0004*
Czas do wystąpienia progresji choroby		7,1 [6; 8]	5,6 [5; 6]	0,70 [0,58; 0,85] 0,69 [0,57; 0,84]*	p=0,0003 p=0,0003*
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		6,9 [6; 8] N=139	4,8 [4; 6] N=100	0,54 [0,40; 0,73] 0,53 [0,39; 0,73]*	p<0,0001 p<0,0001*

Bang i wsp. 2010 (publikacja pełnotekstowa) [1], raport od Zamawiającego 2009 (date on file) [12]. Okres obserwacji: mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Mediana podawana w miesiącach. *Wyniki przy uwzględnieniu stratyfikacji: stopnia zaawansowania choroby (miejscowa vs przerzutowa), pierwotnego umiejscowienia nowotworu (żołądek vs połączenie żołądkowo-przełykowe), mierzalności nowotworu (mierzalny vs niemierzalny), stopnia sprawności ECGO (0-1 vs 2) oraz zastosowanego schematu zawierającego fluoropirymidynę (5-fluorouracyl vs kapecytabina).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatinaw porównaniu do podania samej chemioterapii dwulekowej wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym: czasem przeżycia całkowitego, czasem przeżycia wolnego od progresji choroby, czasem do wystąpienia progresji choroby, czasem trwania odpowiedzi na leczenie.**

¹⁶ Pacjenci HER2 dodatni, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 określoną jako IHC2+/FISH+ lub IHC3+ oraz pacjenci z przerzutowym stadium zaawansowania choroby.

¹⁷ Pacjenci z najwyższym poziomem nadekspresji białka HER2, zdefiniowanym jako IHC 3+ lub IHC 2+ z pozytywnym wynikiem oceny FISH stanowili zdecydowaną większość chorych włączonych do badania o akronimie ToGA - 76% (446/584).

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej



Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna; populacja ogólna badania o akronimie ToGA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 n (%)	Grupa kontrolna N=290 n (%)	RB/RR/OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie	[1], [12]	139 (47%)	100 (35%)	RB=1,37 [1,13; 1,68]	p<0,05	NNT=8 [5; 21]
				OR=1,70 [1,22; 2,38]^	p=0,0017^	B.d.
Całkowita odpowiedź na leczenie		16 (5%)	7 (2%)	RB=2,25 [0,97; 5,27]	p>0,05	-
				OR=2,33 [0,94; 5,74]^	p=0,0599^	B.d.
Częściowa odpowiedź na leczenie		123 (42%)	93 (32%)	RB=1,30 [1,05; 1,62]	p<0,05	NNT=11 [6; 52]
				OR=1,52 [1,09; 2,14]^	p=0,0145^	B.d.
Stabilna choroba		93 (32%)	101 (35%)	RB=0,91 [0,72; 1,14]	p>0,05	-
Progresja choroby		35 (12%)	53 (18%)	RR=0,65 [0,44; 0,96]	p<0,05	NNT=16 [9; 176]
Niepowodzenie leczenia#		113 (93%*) N=122	124 (95%) N=131	RR=0,98 [0,91; 1,05]	p>0,05	-
Kontrola choroby		232 (78,9%)	201 (69,3%)	RB=1,14 [1,03; 1,26]	p<0,05	NNT=11 [7; 40]
Zgon \$		167 (57%*)	182 (63%*)	RR=0,91 [0,79; 1,03]	p>0,05	-
Zgon (ogółem)		221 (75,2%)	225 (77,6%)	RR=0,97 [0,88; 1,06]	p>0,05	-
Zgon z powodu progresji choroby	197 (89,1%) N=221	209 (92,9%) N=225	RR=0,96 [0,90; 1,02]	p>0,05	-	
Zgon z nieznanych przyczyn	2 (0,9%) N=221	2 (0,9%) N=225	RR=1,02 [0,18; 5,73]	p>0,05	-	
Pacjenci, którzy ukończyli <6 cykli terapii	99 (33,2%*) N=298	137 (46,3%*) N=296	RR=0,72 [0,59; 0,88]	p<0,05	NNT=8 [5; 20]	
Pacjenci, którzy ukończyli 6 cykli terapii	24 (8,1%*) N=298	118 (39,9%*) N=296	RR=0,20 [0,13; 0,30]	p<0,05	NNT=4 [3; 4]	
Pacjenci, którzy ukończyli >6 cykli terapii	171 (57,4%*) N=298	35 (11,8%*) N=296	RB=4,85 [3,53; 6,75]	p<0,05	NNT=3 [2; 3]	
Przerwanie leczenia z przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem (ogółem)	259 (88%)	245 (84%)	RR=1,04 [0,98; 1,12]	p>0,05	-	
Przerwanie leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej	210 (81,1%*) N=259	200 (81,6%*) N=245	RR=0,99 [0,91; 1,08]	p>0,05	-	

Bang i wsp. 2010 (publikacja pełnotekstowa) [1], raport od Zamawiającego 2010 roku (date on file) [11], raport od Zamawiającego 2009 roku (date on file) [12]. Okres obserwacji, dla którego podano wyniki w referencji [1], [12]: mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesiący oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesiący; w referencji [11]: mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesiący oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesiący. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. * Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacji referencyjnej. B.d. – brak danych. # Konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu u osób, u których wystąpiła progresja choroby. \$ W większości przypadków związany z chorobą podstawową

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podania samej chemioterapii dwulekowej wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia:**
 - odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 8, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 8. wystąpi odpowiedź na leczenie),
 - częściowej odpowiedzi na leczenie (parametr NNT wyniósł 11, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 11. wystąpi częściowa odpowiedź na leczenie),
 - kontroli choroby (parametr NNT wyniósł 11, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 11. wystąpi kontrola choroby),
 - ukończenia >6 cykli terapii (parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że 1 chory na 3. ukończy >6 cykli terapii),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**
 - progresji choroby (parametr NNT wyniósł 16, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 16. nie wystąpi progresja choroby),
 - ukończenia <6 cykli terapii (parametr NNT wyniósł 8, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że 1 chory na 8. ukończy <6 cykli terapii),
 - ukończenia 6. cykli terapii (parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że 1 chory na 4. ukończy 6 cykli terapii),
- **porównywalnym ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem wystąpienia:** całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilnej choroby,
- **porównywalnym ryzykiem wystąpienia:** zgonu ogółem, zgonu z powodu progresji choroby lub nieznanymi przyczynami, przerwania leczenia z przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem (ogółem) oraz z powodu niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej.

Jakość życia

Ocena wpływu zastosowanej terapii na jakość życia, przeprowadzona została u 563 pacjentów. Pacjenci na początku badania oraz co 3 kolejne tygodnie (każdy 1. dzień cyklu), aż do momentu wystąpienia progresji choroby byli proszeni o wypełnienie kwestionariuszy dotyczących oceny jakości życia (QLQ-C30 wersja 3 oraz QLQ-STO22) [6] (Sato i wsp. 2010).

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej



Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnej różnicy odnośnie wpływu leczenia na ogólną jakość życia, a także w odniesieniu do poszczególnych aspektów ocenianych w kwestionariuszach. W obu ramionach około 90% badanych stosowało się do zaleceń [6] (Satoh i wsp. 2010).

Czas bez objawów choroby i ubocznych skutków leczenia z uwzględnieniem jakości życia (Q-TWiST, ang. quality-adjusted time without disease symptoms or treatment toxicity) [5] (Chung i wsp. 2010)

Wyodrębniono następujące 3 stany zdrowotne znajdujące się pod krzywą czasu całkowitego przeżycia (OS):

- czas trwania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia w okresie wolnym od progresji choroby (TOX),
- różnica pomiędzy czasem wolnym od progresji choroby, a czasem trwania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia (TWiST = PFS - TOX),
- czas od momentu wystąpienia progresji choroby do momentu zakończenia obserwacji lub zgonu (REL = OS – PFS).

Średni czas przebywania (w miesiącach) w każdym z tych stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Średni czas przebywania (w miesiącach) w każdym ze stanów zdrowotnych; populacja ogólna badania o akronimie ToGA.

Stan zdrowotny	Ref.	Grupa badana N=294	Grupa kontrolna N=290	Różnica w średnich (ang. mean difference) [95% CI]
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	[5]	9,36	7,07	2,29
Czas przeżycia całkowitego (OS)		15,54	13,01	2,52
Czas trwania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia w okresie wolnym od progresji choroby (TOX)		2,54	2,52	0,02
Czas bez objawów choroby lub wystąpienia działań niepożądanych (TWiST)		6,82	4,55	2,27
Czas od momentu wystąpienia progresji choroby do momentu zakończenia obserwacji lub zgonu (REL)		6,18	5,95	0,23

Chung i wsp. 2010 [5]. Okres obserwacji: mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna.

Wyniki analizy Q-TWiST potwierdziły, że dodanie trastuzumabu do schematu chemioterapeutycznego przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby bez negatywnego wpływu na jakość życia

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



oraz bezpieczeństwo chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego [5] (Chung i wsp. 2010).

Ponadto, stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy czasem spędzonym w stanie TOX (czas trwania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia w okresie wolnym od progresji choroby) i REL (czas od momentu wystąpienia progresji choroby do momentu zakończenia obserwacji lub zgonu) pomiędzy obiema grupami.

Całościowy wynik analizy Q-TWiST wykazał różnicę w średnich pomiędzy obiema analizowanymi grupami, która wynosiła 2,42 miesiące [95% CI: 1,53-3,25, $p < 0,05$].

Pozostałe subpopulacje pacjentów analizowane w badaniu o akronimie ToGA

W badaniu o akronimie ToGA przeprowadzono dodatkowo ocenę dotyczącą czasu przeżycia całkowitego w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (mediana czasu przeżycia całkowitego) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna); subpopulacje pacjentów analizowanych w badaniu o akronimie ToGA.

Analizowana subpopulacja	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od pierwotnej lokalizacji nowotworu (N=584)					
Połączenie żołądkowo-przełykowe (N=106)	[1]	B.d.		0,67 [0,42; 1,08]	$p > 0,05$
Żołądek (N=478)				0,76 [0,60; 0,96]	$p < 0,05$
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od mierzalności choroby (N=584)					
Mierzalna (N=526)	[1]	B.d.		0,66 [0,53; 0,82]	$p < 0,05$
Niemierzalna (N=58)				1,78 [0,87; 3,66]	$p > 0,05$
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od stopnia sprawności ECOG (N=584)					
0-1 (N=527)	[1]	B.d.		0,71 [0,56; 0,89]	$p < 0,05$
2 (N=57)				0,96 [0,51; 1,79]	$p > 0,05$
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od zastosowanej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (N=584)					
Chemioterapia zawierająca 5-fluorouracyl (N=73)	[1]	B.d.		0,70 [0,40; 1,23]	$p > 0,05$
Chemioterapia zawierająca kapecytabinę (N=511)				0,75 [0,60; 0,95]	$p < 0,05$
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od wieku (N=584)					
Wiek < 60 lat (N=279)	[1]	B.d.		0,84 [0,62; 1,14]	$p > 0,05$
Wiek \geq 60 lat (N=205)				0,66 [0,49; 0,88]	$p < 0,05$
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od płci (N=584)					
Kobiety (N=140)	[1]	B.d.		0,78 [0,51; 1,21]	$p > 0,05$
Mężczyźni (N=444)				0,73 [0,58; 0,93]	$p < 0,05$
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od regionu geograficznego (N=584)					

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej



Analizowana subpopulacja	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
Azja (N=319)	[1]	B.d.		0,82 [0,61; 1,11]	p>0,05
Centralna i Południowa Ameryka (N=52)				0,44 [0,21; 0,90]	p<0,05
Europa (N=190)				0,63 [0,44; 0,89]	p<0,05
Inne (N=23)				1,22 [0,48; 3,08]	p>0,05
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od rodzaju raka żołądka [4. pacjentów nie mogło zostać ocenionych pod kątem rodzaju raka żołądka – 1 w grupie badanej oraz 3. w grupie kontrolnej] (N=580)					
Rozlany (N=51)	[1]	B.d.		1,07 [0,56; 2,05]	p>0,05
Jelitowy (N=438)				0,69 [0,54; 0,88]	p<0,05
Mieszany (N=91)				0,86 [0,51; 1,46]	p>0,05
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od obecności przerzutów trzewiowych [do płuc lub wątroby] (N=584)					
Brak przerzutów (N=243)	[1]	B.d.		0,88 [0,63; 1,23]	p>0,05
Występowanie przerzutów (N=341)				0,65 [0,49; 0,85]	p<0,05
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od wcześniejszej resekcji żołądka (N=584)					
Nie przeprowadzono (N=451)	[1]	B.d.		0,72 [0,57; 0,91]	p<0,05
Przeprowadzono (N=133)				0,81 [0,49; 1,34]	p>0,05
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od przyjmowania wcześniejszej chemioterapii (N=584)					
Nie zastosowano (N=545)	[1]	B.d.		0,73 [0,59; 0,91]	p<0,05
Zastosowano (N=39)				0,96 [0,39; 2,33]	p>0,05
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od liczby miejsc przerzutów [u 1. pacjenta w grupie badanej nie przeprowadzono oceny na początku badania] (N=583)					
1-2 (N=298)	[1]	B.d.		0,93 [0,68; 1,26]	p>0,05
> 2 (N=285)				0,57 [0,43; 0,77]	p<0,05
Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od liczby zmian dających przerzuty [u 1. pacjenta w grupie badanej nie przeprowadzono oceny na początku badania] (N=583)					
1-4 (N=244)	[1]	B.d.		0,89 [0,64; 1,25]	p>0,05
> 4 (N=339)				0,64 [0,49; 0,84]	p<0,05

Bang i wsp. 2010 (publikacja pełnotekstowa) [1]. Okres obserwacji: mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Mediana podawana w miesiącach. * Wartość p została określona przez Autorów analizy na podstawie wartości przedziału ufności dla parametru HR. B.d. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie **trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) dłuższym czasem przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów:** z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w żołądku, z chorobą mierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 0-1, otrzymujących chemioterapię zawierającą kapecytabinę, w wieku ≥ 60 lat, płci męskiej, pochodzących z Centralnej i Południowej Ameryki oraz Europy, z rakiem żołądka typu jelitowego, z przerzutami trzewiowymi (do płuc i wątroby), u których nie przeprowadzono wcześniej resekcji żołądka, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii, u

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



których liczba miejsc przerzutów wynosiła >2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła >4,

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w czasie przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów:** z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w połączeniu żołądkowo-przełykowym, z chorobą niemierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 2, otrzymujących chemioterapię zawierającą 5-fluorouracyl, w wieku <60 lat, płci żeńskiej, pochodzących z Azji lub innych regionów geograficznych niż Centralna i Południowa Ameryka czy Europa, z rakiem żołądka typu rozlanego lub mieszanego, bez przerzutów trzewiowych (do płuc i wątroby), u których przeprowadzono wcześniej resekcję żołądka, u których stosowano wcześniej chemioterapię, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła 1-2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła 1-4.

Jak podkreślono w referencji [1] (Bang i wsp. 2010), wyniki dotyczące poszczególnych subpopulacji należy interpretować z ostrożnością ze względu niewielką liczbę zdarzeń dotyczących przeżyć, które wystąpiły w niektórych grupach.

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU PODAWANEGO W POŁĄCZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ WEDŁUG SCHEMATÓW: 5-FLUOROURACYL + CISPLATYNA LUB KAPECYTABINA + CISPLATYNA W LECZENIU CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie ToGA [1] (Bang i wsp. 2010) dla okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej – 17,1 miesięcy (informacje zawarte w raporcie z badania z 2009 roku dostarczonym przez Zamawiającego [date on file] [12] były porównywalne do danych przedstawionych w referencji pełnotekstowej [1], jednakże w niniejszej analizie postanowiono uwzględnić również dodatkowe, istotne dane z tego raportu nieprzedstawione w referencji [1] (Bang i wsp. 2010)). Dodatkowo z raportu z badania o akronimie ToGA z 2010 roku dostarczonego przez Zamawiającego [date on file] [11], wyekstrahowano dane dla ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych działań niepożądanych występujących u co najmniej 5% populacji bezpieczeństwa oraz inne istotne dane, jak również uwzględniono ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) po każdym cyklu stosowanej

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej



chemioterapii z zastosowaniem trastuzumabu dla dłuższego okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy.

Subpopulacje pacjentów badania o akronimie ToGA, wyodrębnione w zależności od stopnia ekspresji receptora HER2 analizowanego metodą IHC oraz metodami FISH oraz stopnia zaawansowania choroby (ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej¹⁸)

W przypadku powyższych subpopulacji (wyodrębnionych na podstawie stopnia ekspresji HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby) analizowanych w ramach badania o akronimie ToGA nie uzyskano dostępu do wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa.

Populacja ogólna pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) badania o akronimie ToGA¹⁹

W żadnej z grup nie raportowano wystąpienia zapalenia nosogardzieli w 3. lub 4. stopniu nasilenia [1] (Bang i wsp. 2010).

Tabela 8. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna); populacja ogólna badania o akronimie ToGA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 n (%)	Grupa kontrolna N=290 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	[12]	32 (11%)	43 (15%)	RR=0,73 [0,48; 1,12]	p>0,05	-
	[11]	35 (12%)	45 (16%)	RR=0,77 [0,51; 1,15]	p>0,05	-
Działania niepożądane (ogółem)	[1]	292 (99%)	284 (98%)	RR=1,01 [0,99; 1,04]	p>0,05	-
	[11]	294 (100%)	284 (98%)	RR=1,02 [1,00; 1,04]	p>0,05	-
Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	201 (68%)	198 (68%)	RR=1,00 [0,90; 1,12]	p>0,05	-
	[11]	212 (72%)	203 (70%)	RR=1,03 [0,93; 1,14]	p>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	[1]	95 (32%)	81 (28%)	RR=1,16 [0,90; 1,48]	p>0,05	-
		106 (36%)	81 (28%)	RR=1,29 [1,02; 1,64]	p<0,05	NNH=13 [7; 182]
Ciężkie działania niepożądane prowadzące do zgonu	[11]	22 (7,5%) N=106	14 (4,8%) N=81	RR=1,20 [0,67; 2,20]	p>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do	[1]	246 (84%)	237 (82%)	RR=1,02 [0,95; 1,10]	p>0,05	-

¹⁸Pacjenci HER2 dodatni, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 określoną jako IHC2+/FISH+ lub IHC3+ oraz pacjenci z przerzutowym stadium zaawansowania choroby.

¹⁹Pacjenci z najwyższym poziomem nadekspresji białka HER2, zdefiniowanym jako IHC 3+ lub IHC 2+ z pozytywnym wynikiem oceny FISH stanowili zdecydowaną większość chorych włączonych do badania o akronimie ToGA - 76% (446/584).

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 n (%)	Grupa kontrolna N=290 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
modyfikacji dawki lub przerwania leczenia		250 (85%)	238 (82%)	RR=1,04 [0,96; 1,12]	p>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania co najmniej jednego z leków stosowanych w badaniu	[11]	54 (18%)	51 (18%)	RR=1,04 [0,74; 1,48]	p>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu w ciągu 60-ciu dni	[1]	15 (5%)	20 (7%)	RR=0,74 [0,39;1,40]	p>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	[11]	22 (7%)	14 (5%)	RR=1,55 [0,82; 2,94]	p>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu	[1]	10 (3%)	3 (1%)	RR=3,29 [0,99; 11,00]	p>0,05	-
	[11]					
Niehematologiczne działania niepożądane						
Nudności - bez względu na stopień nasilenia	[1]	197 (67%)	184 (63%)	RR=1,06 [0,94; 1,19]	p>0,05	-
	[11]	200 (68%)	190 (66%)	RR=1,04 [0,93; 1,17]	p>0,05	-
Nudności w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	22 (7%)	21 (7%)	RR=1,03 [0,59; 1,82]	p>0,05	-
	[11]					
Wymioty - bez względu na stopień nasilenia	[1]	147 (50%)	134 (46%)	RR=1,08 [0,91; 1,28]	p>0,05	-
	[11]	149 (51%)	137 (47%)	RR=1,07 [0,91; 1,27]	p>0,05	-
Wymioty w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	18 (6%)	22 (8%)	RR=0,81 [0,45; 1,46]	p>0,05	-
	[11]					
Zmęczenie - bez względu na stopień nasilenia	[1]	102 (35%)	82 (28%)	RR=1,23 [0,97; 1,56]	p>0,05	-
	[11]	106 (36%)	87 (30%)	RR=1,20 [0,95; 1,52]	p>0,05	-
Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	12 (4%)	7 (2%)	RR=1,69 [0,70; 4,12]	p>0,05	-
	[11]	13 (4%)	7 (2%)	RR=1,83 [0,76; 4,41]	p>0,05	-
Biegunka - bez względu na stopień nasilenia	[1]	109 (37%)	80 (28%)	RR=1,34 [1,06; 1,71]	p<0,05	NNH=11 [6; 53]
	[11]	110 (37%)	84 (29%)	RR=1,29 [1,02; 1,63]	p<0,05	NNH=12 [7; 125]
Biegunka w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	27 (9%)	11 (4%)	RR=2,42 [1,24; 4,74]	p<0,05	NNH=19 [11; 69]
	[11]	29 (10%)	11 (4%)	RR=2,60 [1,34; 5,06]	p<0,05	NNH=17 [10; 49]
Zaparcia - bez względu na stopień nasilenia	[1]	75 (26%)	93 (32%)	RR=0,80 [0,61; 1,03]	p>0,05	-
	[11]	76 (26%)	95 (33%)	RR=0,79 [0,61; 1,02]	p>0,05	-
Zaparcia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	2 (1%)	5 (2%)	RR=0,39 [0,09; 1,75]	p>0,05	-
	[11]					
Astenia - bez względu na stopień nasilenia	[1]	55 (19%)	53 (18%)	RR=1,02 [0,73; 1,44]	p>0,05	-
	[11]	60 (20%)	56 (19%)	RR=1,06 [0,76; 1,46]	p>0,05	-
Astenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	14 (5%)	10 (3%)	RR=1,38 [0,64; 3,00]	p>0,05	-
	[11]	15 (5%)	10 (3%)	RR=1,48 [0,69; 3,18]	p>0,05	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 n (%)	Grupa kontrolna N=290 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Zapalenie jamy ustnej - bez względu na stopień nasilenia	[1]	72 (24%)	43 (15%)	RR=1,65 [1,18; 2,32]	p<0,05	NNH=11 [7; 31]
	[11]	73 (25%)	45 (16%)	RR=1,60 [1,15; 2,24]	p<0,05	NNH=11 [7; 36]
Zapalenie jamy ustnej w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	2 (1%)	6 (2%)	RR=0,33 [0,08; 1,41]	p>0,05	-
	[11]	2 (1%)	6 (2%)	RR=0,33 [0,08; 1,41]	p>0,05	-
Utrata masy ciała - bez względu na stopień nasilenia	[1]	69 (23%)	40 (14%)	RR=1,70 [1,20; 2,43]	p<0,05	NNH=11 [7; 30]
	[11]	70 (24%)	40 (14%)	RR=1,73 [1,22; 2,46]	p<0,05	NNH=10 [7; 27]
Utrata masy ciała w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	6 (2%)	7 (2%)	RR=0,85 [0,30; 2,37]	p>0,05	-
	[11]	6 (2%)	7 (2%)	RR=0,85 [0,30; 2,37]	p>0,05	-
Wzrost masy ciała - bez względu na stopień nasilenia	[1]	21 (7%)	15 (5%)	RR=1,38 [0,73; 2,60]	p>0,05	-
	[11]	21 (7%)	15 (5%)	RR=1,38 [0,73; 2,60]	p>0,05	-
Ból brzucha - bez względu na stopień nasilenia	[1]	66 (22%)	56 (19%)	RR=1,16 [0,85; 1,60]	p>0,05	-
	[11]	46 (16%)	43 (15%)	RR=1,06 [0,72; 1,54]	p>0,05	-
Ból brzucha w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	7 (2%)	5 (2%)	RR=1,38 [0,47; 4,08]	p>0,05	-
	[11]	4 (1%)	4 (1%)	RR=0,99 [0,27; 3,57]	p>0,05	-
Ból w nadbrzuszu - bez względu na stopień nasilenia	[1]	32 (11%)	21 (7%)	RR=1,50 [0,89; 2,53]	p>0,05	-
	[11]	32 (11%)	21 (7%)	RR=1,50 [0,89; 2,53]	p>0,05	-
Ból w nadbrzuszu w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-
	[11]	3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-
Dysfagia – bez względu na stopień nasilenia	[1]	19 (6%)	10 (3%)	RR=1,87 [0,90; 3,90]	p>0,05	-
	[11]	23 (8%)	11 (4%)	RR=2,06 [1,04; 4,11]	p<0,05	NNH=25 [13; 417]
Dysfagia w 3. lub 4. Stopniu nasilenia	[1]	7 (2%)	1 (<1%)	RR=6,90 [1,12; 42,89]	p<0,05	NNH=50 [23; 507]
	[11]	8 (3%)	1 (<1%)	RR=7,89 [1,29; 48,47]	p<0,05	NNH=43 [21; 205]
Niestrawność - bez względu na stopień nasilenia	[1]	20 (7%)	17 (6%)	RR=1,16 [0,63; 2,15]	p>0,05	-
	[11]	20 (7%)	17 (6%)	RR=1,16 [0,63; 2,15]	p>0,05	-
Jadłowstręt - bez względu na stopień nasilenia	[1]	135 (46%)	133 (46%)	RR=1,00 [0,84; 1,19]	p>0,05	-
	[11]	139 (47%)	138 (48%)	RR=0,99 [0,84; 1,18]	p>0,05	-
Jadłowstręt w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	19 (6%)	18 (6%)	RR=1,04 [0,56; 1,92]	p>0,05	-
	[11]	21 (7%)	18 (6%)	RR=1,15 [0,63; 2,10]	p>0,05	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopa) - bez względu na stopień nasilenia	[1]	75 (26%)	64 (22%)	RR=1,16 [0,86; 1,55]	p>0,05	-
	[11]	79 (27%)	67 (23%)	RR=1,16 [0,88; 1,54]	p>0,05	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopa) w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	4 (1%)	5 (2%)	RR=0,79 [0,23; 2,69]	p>0,05	-
	[11]	7 (2%)	5 (2%)	RR=1,38 [0,47; 4,08]	p>0,05	-
Gośćnica - bez względu na stopień nasilenia	[1]	54 (18%)	36 (12%)	RR=1,48 [1,01; 2,18]	p<0,05	NNH=17 [9; 1075]

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 n (%)	Grupa kontrolna N=290 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
	[11]	57 (19%)	38 (13%)	RR=1,48 [1,02; 2,16]	p<0,05	NNH=16 [9; 338]
Gorączka w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,76; 70,83]	p>0,05	-
	[11]					
Niewydolność nerek - bez względu na stopień nasilenia	[1]	47 (16%)	39 (13%)	RR=1,19 [0,81; 1,76]	p>0,05	-
	[11]					
Niewydolność nerek w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	2 (1%)	3 (1%)	RR=0,66 [0,13; 3,27]	p>0,05	-
Ostra niewydolność nerek w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[11]	3 (1%)	2 (<1%)	RR=1,48 [0,30; 7,36]	p>0,05	-
Postępująca niewydolność nerek	[11]	3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,76; 70,83]	p>0,05	-
Nefrotoksyczność - bez względu na stopień nasilenia	[11]	18 (6%)	12 (4%)	RR=1,48 [0,74; 2,98]	p>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej - bez względu na stopień nasilenia	[1]	37 (13%)	18 (6%)	RR=2,03 [1,19; 3,46]	p<0,05	NNH=16 [9; 60]
	[11]	40 (14%)	18 (6%)	RR=2,19 [1,30; 3,72]	p<0,05	NNH=14 [9; 39]
Zapalenie błony śluzowej w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	6 (2%)	2 (1%)	RR=2,96 [0,69; 12,75]	p>0,05	-
	[11]					
Zapalenie nosogardzieli - bez względu na stopień nasilenia	[1]	37 (13%)	17 (6%)	RR=2,15 [1,25; 3,71]	p<0,05	NNH=15 [9; 49]
	[11]	40 (14%)	17 (6%)	RR=2,32 [1,36; 3,98]	p<0,05	NNH=13 [8; 34]
Dreszcze - bez względu na stopień nasilenia	[1]	23 (8%)	0 (0%)	Peto OR=7,88 [3,42; 18,13]	p<0,05	NNH=13 [9,19]
	[11]					
Dreszcze w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,29 [0,14; 367,39]	p>0,05	-
Hipokaliemia - bez względu na stopień nasilenia	[1]	22 (7%)	13 (4%)	RR=1,67 [0,87; 3,22]	p>0,05	-
	[11]	22 (7%)	14 (5%)	RR=1,55 [0,82; 2,94]	p>0,05	-
Hipokaliemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	13 (4%)	7 (2%)	RR=1,83 [0,76; 4,41]	p>0,05	-
	[11]					
Odwodnienie - bez względu na stopień nasilenia	[1]	18 (6%)	16 (6%)	RR=1,11 [0,58; 2,11]	p>0,05	-
	[11]	20 (7%)	16 (6%)	RR=1,23 [0,66; 2,31]	p>0,05	-
Odwodnienie w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	7 (2%)	5 (2%)	RR=1,38 [0,47; 4,08]	p>0,05	-
	[11]	8 (3%)	5 (2%)	RR=1,58 [0,55; 4,54]	p>0,05	-
Duszności - bez względu na stopień nasilenia	[1]	9 (3%)	16 (6%)	RR=0,55 [0,25; 1,21]	p>0,05	-
	[11]	11 (4%)	19 (7%)	RR=0,57 [0,28; 1,16]	p>0,05	-
Duszności w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	1 (<1%)	5 (2%)	RR=0,20 [0,03; 1,26]	p>0,05	-
	[11]	3 (1%)	5 (2%)	RR=0,59 [0,16; 2,22]	p>0,05	-
Obrzęki - bez względu na stopień nasilenia	[11]	25 (9%)	26 (9%)	RR=0,95 [0,56; 1,59]	p>0,05	-
Obrzęk obwodowy - bez względu na stopień	[11]	18 (6%)	13 (4%)	RR=1,37 [0,69; 2,70]	p>0,05	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 n (%)	Grupa kontrolna N=290 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
nasilenia						
Łysienie - bez względu na stopień nasilenia		36 (12%)	30 (10%)	RR=1,18 [0,75; 1,86]	p>0,05	-
Zaburzenia pigmentacji skóry - bez względu na stopień nasilenia		19 (6%)	17 (6%)	RR=1,10 [0,59; 2,06]	p>0,05	-
Wysypka - bez względu na stopień nasilenia		17 (6%)	13 (4%)	RR=1,29 [0,65; 2,57]	p>0,05	-
Zawroty głowy - bez względu na stopień nasilenia		31 (11%)	29 (10%)	RR=1,05 [0,66; 1,70]	p>0,05	-
Neuropatia czuciowa - bez względu na stopień nasilenia		28 (10%)	27 (9%)	RR=1,02 [0,62; 1,68]	p>0,05	-
Neuropatia obwodowa - bez względu na stopień nasilenia		26 (9%)	25 (9%)	RR=1,03 [0,61; 1,72]	p>0,05	-
Zaburzenia smaku - bez względu na stopień nasilenia		28 (10%)	16 (6%)	RR=1,73 [0,96; 3,10]	p>0,05	-
Ból głowy - bez względu na stopień nasilenia		15 (5%)	20 (7%)	RR=0,74 [0,39; 1,40]	p>0,05	-
Spadek klirensu kreatyniny - bez względu na stopień nasilenia		25 (9%)	19 (7%)	RR=1,30 [0,74; 2,29]	p>0,05	-
Spadek klirensu kreatyniny w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-
Czkawka - bez względu na stopień nasilenia		36 (12%)	29 (10%)	RR=1,22 [0,78; 1,94]	p>0,05	-
Kaszel - bez względu na stopień nasilenia		22 (7%)	17 (6%)	RR=1,28 [0,70; 2,33]	p>0,05	-
Krwawienie z nosa - bez względu na stopień nasilenia		15 (5%)	10 (3%)	RR=1,48 [0,69; 3,18]	p>0,05	-
Zapalenie górnych dróg oddechowych - bez względu na stopień nasilenia		16 (5%)	10 (3%)	RR=1,58 [0,74; 3,36]	p>0,05	-
Bezsenna - bez względu na stopień nasilenia		27 (9%)	22 (8%)	RR=1,21 [0,71; 2,06]	p>0,05	-
Ból pleców - bez względu na stopień nasilenia		15 (5%)	16 (6%)	RR=0,92 [0,47; 1,81]	p>0,05	-
Krwotok w przewodzie pokarmowym w 3. lub 4. stopniu nasilenia		5 (2%)	3 (1%)	RR=1,64 [0,44; 6,18]	p>0,05	-
Hiponatremia (niedobór sodu we krwi) w 3. lub 4. stopniu nasilenia		11 (4%)	6 (2%)	RR=1,81 [0,70; 4,66]	p>0,05	-
Hipoalbuminemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia		5 (2%)	2 (<1%)	RR=2,47 [0,56; 10,96]	p>0,05	-
Hipokalcemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-
Spadek poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia		5 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [1,27; 42,92]	p<0,05	NNH=59 [26; 264]
Zatorowość płucna w 3. lub 4. stopniu nasilenia		4 (1%)	4 (1%)	RR=0,99 [0,27; 3,57]	p>0,05	-

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 n (%)	Grupa kontrolna N=290 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Wstrząs septyczny w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (<1%)	5 (2%)	RR=0,20 [0,03; 1,26]	p>0,05	-
Kandydoza jamy ustnej w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,76; 70,83]	p>0,05	-
Zapalenie płuc w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,76; 70,83]	p>0,05	-
Zapalenie dróg oddechowych w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,76; 70,83]	p>0,05	-
Udar mózgu w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-
Letarg w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-
Zaburzenia świadomości w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,76; 70,83]	p>0,05	-
Hiperbilirubinemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia		4 (1%)	1 (<1%)	RR=3,95 [0,60; 26,17]	p>0,05	-
Zakrzepica żył głębokich w 3. lub 4. stopniu nasilenia		3 (1%)	2 (<1%)	RR=1,48 [0,30; 7,36]	p>0,05	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i>), niehematologiczne działania niepożądane						
Biegunka		18 (6%)	6 (2%)	RR=2,96 [1,23; 7,16]	p<0,05	NNH=25 [14; 112]
Wymioty		8 (3%)	3 (1%)	RR=2,63 [0,77; 9,07]	p>0,05	-
Dysfagia		9 (3%)	0 (0%)	Peto OR=7,49 [2,01; 27,93]	p<0,05	NNH=33 [18; 62]
Nudności		3 (1%)	4 (1%)	RR=0,74 [0,19; 2,93]	p>0,05	-
Krwotok w przewodzie pokarmowym		3 (1%)	2 (<1%)	RR=1,48 [0,30; 7,36]	p>0,05	-
Ból brzucha		1 (<1%)	3 (1%)	RR=0,33 [0,05; 2,28]	p>0,05	-
Gorączka		6 (2%)	2 (<1%)	RR=2,96 [0,69; 12,75]	p>0,05	-
Zmęczenie		3 (1%)	3 (1%)	RR=0,99 [0,23; 4,24]	p>0,05	-
Zgon z powodu zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	[11]	4 (1%)	1 (<1%)	RR=3,95 [0,60; 26,17]	p>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej		2 (<1%)	3 (1%)	RR=0,66 [0,13; 3,27]	p>0,05	-
Odwodnienie		7 (2%)	6 (2%)	RR=1,15 [0,41; 3,23]	p>0,05	-
Jadłowstręt		5 (2%)	3 (1%)	RR=1,64 [0,44; 6,18]	p>0,05	-
Zapalenie płuc		6 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,42 [1,49; 37,00]	p<0,05	NNH=49 [23; 140]
Wstrząs septyczny		1 (<1%)	5 (2%)	RR=0,20 [0,03; 1,26]	p>0,05	-
Zapalenie dróg oddechowych		3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-
Zatorowość płucna		3 (1%)	3 (1%)	RR=0,99 [0,23; 4,24]	p>0,05	-
Udar mózgu		3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-
Ostra niewydolność nerek		3 (1%)	1 (<1%)	RR=2,96 [0,43; 20,59]	p>0,05	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=294 n (%)	Grupa kontrolna N=290 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Hematologiczne działania niepożądane						
Neutropenia - bez względu na stopień nasilenia	[1]	157 (53%)	165 (57%)	RR=0,94 [0,81; 1,09]	p>0,05	-
	[11]	160 (54%)	166 (57%)	RR=0,95 [0,82; 1,10]	p>0,05	-
Neutropenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	79 (27%)	88 (30%)	RR=0,89 [0,68; 1,14]	p>0,05	-
	[11]	83 (28%)	90 (31%)	RR=0,91 [0,71; 1,17]	p>0,05	-
Gorączka w przebiegu neutropenii - bez względu na stopień nasilenia	[1]	15 (5%)	8 (3%)	RR=1,85 [0,82; 4,20]	p>0,05	-
	[11]					
Gorączka w przebiegu neutropenii w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	15 (5%)	8 (3%)	RR=1,85 [0,82; 4,20]	p>0,05	-
	[11]					
Anemia - bez względu na stopień nasilenia	[1]	81 (28%)	61 (21%)	RR=1,31 [0,98; 1,75]	p>0,05	-
	[11]	85 (29%)	68 (23%)	RR=1,23 [0,94; 1,62]	p>0,05	-
Anemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	36 (12%)	30 (10%)	RR=1,18 [0,75; 1,86]	p>0,05	-
	[11]	39 (13%)	35 (12%)	RR=1,10 [0,72; 1,68]	p>0,05	-
Trombocytopenia - bez względu na stopień nasilenia	[1]	47 (16%)	33 (11%)	RR=1,40 [0,93; 2,12]	p>0,05	-
	[11]	48 (16%)	34 (12%)	RR=1,39 [0,93; 2,09]	p>0,05	-
Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	14 (5%)	8 (3%)	RR=1,73 [0,75; 3,96]	p>0,05	-
Leukopenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[11]	8 (3%)	2 (<1%)	RR=3,95 [0,96; 16,34]	p>0,05	-
Pancytopenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[11]	0 (0%)	3 (1%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	p>0,05	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i>), hematologiczne działania niepożądane						
Gorączka w przebiegu neutropenii	[11]	11 (4%)	8 (3%)	RR=1,36 [0,57; 3,24]	p>0,05	-
Anemia	[11]	4 (1%)	7 (2%)	RR=0,56 [0,18; 1,78]	p>0,05	-
Neutropenia	[11]	3 (1%)	3 (1%)	RR=0,99 [0,23; 4,24]	p>0,05	-
Pancytopenia	[11]	0 (0%)	3 (1%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	p>0,05	-
Kardiotoksyczność						
Zaburzenia serca	[1]	1 (<1%)	2 (<1%)	RR=0,49 [0,06; 3,75]	p>0,05	-
Zdarzenia sercowe	[1]	17 (6%)	18 (6%)	RR=0,93 [0,49; 1,75]	p>0,05	-
	[11]					
Co najmniej 1. zdarzenie sercowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia	[1]	4 (1%)	9 (3%)	RR=0,44 [0,14; 1,33]	p>0,05	-
	[11]	5 (1%)	9 (3%)	RR=0,55 [0,19; 1,54]	p>0,05	-
Zaburzenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	[1]	11 (5%) N=237	2 (1%) N=187	RR=4,34 [1,10; 17,34]	p<0,05	NNH=28 [14; 304]
	[11]	14 (5,6%) N=250	2 (1%) N=199	RR=5,57 [1,44; 21,83]	p<0,05	NNH=22 [13; 73]

Bang i wsp. 2010 (publikacja pełnotekstowa) [1], raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file) [11], raport od Zamawiającego z 2009 roku (date on file)[12]. Mediana okresu obserwacji: w referencjach[1], [12] w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy; w referencji [11] w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: 5-

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Działania niepożądane występujące bez względu na stopień nasilenia wystąpiły o >5% pacjentów. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz ciężkie działania niepożądane dotyczą $\geq 1\%$ pacjentów + działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia występujące z różnicą częstości ponad 5% pomiędzy grupami). * Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podania samej chemioterapii dwulekowej wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** działań niepożądanych prowadzących do zgonu w ciągu 60-ciu dni, zaburzeń serca[1] (Bang i wsp. 2010); ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu, działań niepożądanych prowadzących do przerwania podawania co najmniej jednego z leków stosowanych w badaniu, działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia tj. - wzrost masy ciała, niestrawność, postępująca niewydolność nerek, nefrotoksyczność, obrzęk, obrzęk obwodowy, łysienie, zaburzenia pigmentacji skóry, wysypka, zawroty głowy, neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy, czkawka, kaszel, krwawienie z nosa, zapalenie górnych dróg oddechowych, bezsenność, ból pleców; działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - gorączka, ostra niewydolność nerek, krwotok w przewodzie pokarmowym, hiponatremia, hypoalbuminemia, hipokalcemia, zatorowość płucna, wstrząs septyczny, kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie dróg oddechowych, udar mózgu, letarg, zaburzenia świadomości, hiperbilirubinemia, zakrzepica żył głębokich, leukopenia, pancytopenia; działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - ból w nadbrzuszu, spadek klirensu kreatyniny; ciężkich działań niepożądanych tj. – wymioty, nudności, krwotok w przewodzie pokarmowym, ból brzucha, gorączka, zmęczenie, zgon z powodu zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zapalenie błony śluzowej, odwodnienie, jadłowstręt, wstrząs septyczny, zapalenie dróg oddechowych, zatorowość płucna, udar mózgu, ostra niewydolność nerek, gorączka w przebiegu neutropenii, anemia, neutropenia, pancytopenia[11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)); dreszczy w 3. lub 4. stopniu nasilenia [1] (Bang i wsp. 2010); działań niepożądanych prowadzących do zgonu, działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia ogółem, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu, zdarzeń sercowych; działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - zapalenia jamy ustnej, utraty masy ciała, zapalenia błony śluzowej, zapalenia nosogardzieli, co najmniej jednego zdarzenia sercowego w 3. lub 4. stopniu nasilenia, działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - nudności, wymiotów, zmęczenia, zapać, astenii, bólu brzucha, hipokaliemii, odwodnienia, duszności, neutropenii, gorączki w przebiegu neutropenii, anemii, trombocytopenii, jadłowstrętu, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, niewydolności nerek [1] (Bang i wsp. 2010), [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej



wystąpienia działań niepożądanych [11], [12] (raporty od Zamawiającego z 2010 i 2009 roku (date on file));

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - ciężkich działań niepożądanych (parametr NNH wyniósł 13 [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 13. [11] wystąpią ciężkie działania niepożądane w analizowanym okresie obserwacji²⁰; warto zaznaczyć, że dla krótszego okresu obserwacji²¹, dla którego wyniki podano w referencji [1](Bang i wsp. 2010)nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami),
 - biegunki bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 11 [1] (Bang i wsp. 2010)/ 12 [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 11.[1] / 12.[11] wystąpi biegunka bez względu na stopień nasilenia),
 - biegunki w 3. lub 4. stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 19 [1] (Bang i wsp. 2010)/ 17 [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 19.[1] / 17.[11] wystąpi biegunka w 3. lub 4. stopniu nasilenia),
 - zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 11. wystąpi zapalenie jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia[1] (Bang i wsp. 2010), [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)),
 - utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 11 [1] (Bang i wsp. 2010)/ 10 [11], co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 11.[1] / 10.[11] wystąpi utrata masy ciała bez względu na stopień nasilenia),
 - dysfagii bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 25 [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 25. [11] wystąpi dysfagia bez względu na stopień nasilenia w analizowanym okresie obserwacji⁵; warto zaznaczyć, że dla krótszego okresu obserwacji⁶, dla którego wyniki podano w referencji [1](Bang i wsp. 2010)nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami),
 - dysfagii w 3. lub 4. stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 50 [1] (Bang i wsp. 2010)/ 43 [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z

²⁰mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy.

²¹mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy.

zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 50.[1] / 43.[11] wystąpi dysfagia w 3. lub 4. stopniu nasilenia),

- gorączki bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 17 [1] (Bang i wsp. 2010)/ 16 [11])(raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 17. [1] / 16.[11] wystąpi gorączka bez względu na stopień nasilenia),
- zapalenia błony śluzowej bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 16 [1] (Bang i wsp. 2010)/ 14 [11])(raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 16.[1] / 14.[11] wystąpi zapalenie błony śluzowej bez względu na stopień nasilenia),
- zapalenia nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 15 [1] (Bang i wsp. 2010)/ 13 [11])(raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 15.[1] / 13.[11] wystąpi zapalenie nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia),
- spadku poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 59, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 59. wystąpi spadek poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)),
- biegunki w stopniu ciężkim (parametr NNH wyniósł 25, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 25. wystąpi biegunka w stopniu ciężkim [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)),
- dreszczy bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 13, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 13. wystąpią dreszcze bez względu na stopień nasilenia [1] (Bang i wsp. 2010), [11])(raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)),
- dysfagii w stopniu ciężkim (parametr NNH wyniósł 33, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 33. wystąpi dysfagia w stopniu ciężkim [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)),
- zapalenia płuc w stopniu ciężkim (parametr NNH wyniósł 49, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 49. wystąpi zapalenie płuc w stopniu ciężkim [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)),
- zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory (parametr NNH wyniósł 28 [1] (Bang i wsp. 2010)/ 22 [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file), co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 28.[1] / 22.[11] wystąpią zaburzenia frakcji wyrzutowej lewej komory).

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej



Dla krótszego okresu obserwacji²² odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej - 65% (1824/2812) oraz 63% (1463/2308) [12] (raport od Zamawiającego z 2009 roku (date on file)) działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia zostało uznanych za związane (ang. *related*) z zastosowanym leczeniem; w dłuższym okresie obserwacji²³ w obu analizowanych grupach uzyskano identyczne odsetki w tym zakresie po 63% (1874/2991 w grupie badanej oraz 1534/2435 w grupie kontrolnej) [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)). Najczęściej występujące działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem zostały omówione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia związane z zastosowanym leczeniem.

Rodzaj działania niepożądanego	Ref.	Grupa badana N=294 nn/NN=1824 [12] nn/NN=1874[11]	Grupa kontrolna N=290 nn/NN=1463 [12] nn/NN=1534[11]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	[12]	566	471
	[11]	571	490
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	[12]	271	242
	[11]	274	250
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	[12]	235	147
	[11]	244	151
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	[12]	166	140
	[11]	168	143
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	[12]	115	99
	[11]	125	113
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	[12]	160	135
	[11]	167	149

Raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file) [11], raport od Zamawiającego z 2009 roku (date on file) [12]. Mediana okresu obserwacji: w referencji [11] w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy; w referencji [12] w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. nn – liczba występujących działań niepożądanych. NN – liczba działań niepożądanych, które wystąpiły ogółem. N – liczba osób w grupie.

Jak można zaobserwować działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały z porównywalną częstotliwością w obu analizowanych grupach (bez względu na okres obserwacji). Poszczególne działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem takie jak: dreszcze, gorączka, zapalenie błon śluzowych, anemia, trombocytopenia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, utrata masy ciała, nudności oraz zmęczenie były częstsze w grupie badanej (otrzymującej trastuzumab podawany w połączeniu z chemioterapią) w porównaniu do grupy kontrolnej [11], [12] (raporty od Zamawiającego z 2010 i 2009 roku (date on file)).

Większość występujących działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia została uznana przez badaczy jako związane z zastosowanym leczeniem [11], [12] (raporty od Zamawiającego z 2010 i

²²mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy.

^{23,25}mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



2009 roku (date on file)). Częstotliwość ich występowania w obu grupach była jednak porównywalna: w krótszym okresie obserwacji²⁴ – 69% (324/470) w grupie badanej oraz 67% (262/389) w grupie kontrolnej [12] (raport od Zamawiającego z 2009 roku (date on file)); w dłuższym okresie obserwacji²⁵ – 66% (338/509) w grupie badanej oraz 68% (271/401) w grupie kontrolnej [11] (raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file)). Najczęściej występujące działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia związane z zastosowanym leczeniem zostały omówione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia związane z zastosowanym leczeniem.

Rodzaj działania niepożądanego	Ref.	Grupa badana N=294 nn/NN=324 [12] nn/NN=338 [11]	Grupa kontrolna N=290 nn/NN=262 [12] nn/NN=271 [11]
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	[12]	133	118
	[11]	138	125
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	[12]	74	60
	[11]	75	60
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	[12]	40	32
	[11]	41	32
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	[12]	27	16
	[11]	28	16

Raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file) [11], raport od Zamawiającego z 2009 roku (date on file) [12]. Mediana okresu obserwacji: w referencji [11] w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy; w referencji [12] w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. nn – liczba występujących działań niepożądanych. NN – liczba działań niepożądanych, które wystąpiły ogółem. N – liczba osób w grupie.

Jak można zaobserwować działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia związane z zastosowanym leczeniem występowały z porównywalną częstotliwością w obu analizowanych grupach.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem (bez względu na stopień nasilenia) z uwzględnieniem cyklu leczenia, w którym wystąpiły, w grupie badanej otrzymującej trastuzumab w połączeniu z chemioterapią (nie uzyskano dostępu do danych w tym zakresie dla grupy kontrolnej).

Tabela 11. Wystąpienie co najmniej 1. działania niepożądanego (bez względu na stopień nasilenia) w grupie badanej leczonej trastuzumabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna; populacja ogólna badania o akronimie ToGA.

Cykl	Grupa badana	
	n (%)	N
1	122 (41%) [11], [12]	294 [11], [12]
2	55 (20%) [12] 56 (21%) [11]	272 [11], [12]
3	44 (18%) [12] 46 (19%) [11]	245 [12] 247 [11]
4	34 (15%) [12]	230 [12]

²⁴ mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy.

5.1. Analiza efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej [REDACTED]



	35 (15%) [11]	235 [11]
5	30 (15%) [12]	199 [12]
	32 (15%) [11]	207 [11]
6	27 (15%) [12]	185 [12]
	27 (14%) [11]	194 [11]
7	4 (3%) [12]	155 [12]
	4 (2%) [11]	168 [11]
8	3 (2%) [11], [12]	147 [12]
		160 [11]

Raport od Zamawiającego z 2010 roku (date on file) [11], raport od Zamawiającego z 2009 roku (date on file) [12]. Mediana okresu obserwacji: w referencji [11] w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy; w referencji [12] w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy.

Jak można zaobserwować częstotliwość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej trastuzumab malała wraz z kolejnym przyjmowanym cyklem leczenia.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI (BADANIA OBSERWACYJNE)

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne o niższej wiarygodności:

- 1. prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [16]-[18] – badanie o akronimie HerMES,
- 1. retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [19] – badanie Shitara i wsp. 2012, dotyczące zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu.

Uwzględnione badania obserwacyjne dotyczyły populacji chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej oraz podawano w nich następujące schematy chemioterapii:

- badanie o akronimie HerMes - **trastuzumab + 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna** lub 5-fluorouracyl + cisplatyna + leukoworyna lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna + docetaxel lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna lub kapecytabina lub inne kombinacje lub trastuzumab w monoterapii [16]-[18],
- badanie Shitara i wsp. 2012 – trastuzumab (nie podano dokładnie w jakim schemacie) jako pierwsza, druga lub kolejna linia leczenia [19].

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjnych – prospektywnego i retrospektywnego) [16]-[18] (badanie o akronimie HerMES), [19] (Shitara i wsp. 2012), **potwierdzają skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.** Ponadto, jak wykazano w badaniu [16]-[18] (badanie o akronimie HerMES) połączenie trastuzumabu z różnymi schematami chemioterapii (w tym również z chemioterapią według schematu: 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna) okazało się bezpieczne i skuteczne w ramach powszechnej praktyki klinicznej leczenia przerzutowego raka żołądka. Z kolei wyniki badania retrospektywnego [19] (Shitara i wsp. 2012) potwierdzają, że pacjenci z HER2 dodatnim rakiem żołądka leczeni trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią charakteryzują się lepszym rokowaniem w porównaniu z pacjentami HER2 ujemnymi.**

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa trastuzumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,

- *Thompson Micromedex*[®].

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin[®] [24]

Wśród najbardziej ciężkich i (lub) częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu leczniczego Herceptin[®] do chwili obecnej wymieniane są kardiotoxyczność, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia) i zdarzenia związane z układem oddechowym.

Przedstawione w tabeli poniżej działania niepożądane są zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Herceptin[®] w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w fundamentalnych badaniach klinicznych²⁶ i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wymienione w tabeli działania niepożądane zostały sklasyfikowane według następujących kategorii częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości powinny być wymieniane według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 12. Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w fundamentalnych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu [24].

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc*	Często (<1%)
	Posocznica neutropeniczna	Często
	Zapalenie pęcherza	
	Półpasiec	
	Infekcje	
	Grypa	
	Zapalenie nosogardzieli	
	Zapalenie zatok	
	Infekcje skóry	
	Zapalenie śluzówki nosa	
	Infekcje górnych dróg oddechowych	

²⁶ Badania o akronimach: H0648g i H0649g (trastuzumab podawany monoterapii lub skojarzeniu z paklitakselem w przerzutowym raku piersi); M77001 (docetaksel podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z trastuzumabem w przerzutowym raku piersi); BO16216 (anastrozol podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z trastuzumabem w HER2 dodatnim i hormonalnie dodatnim przerzutowym raku piersi); BO16348 (trastuzumab podawany jako monoterapii po adjuwantowej chemioterapii w HER2 dodatnim raku piersi); BO18255 (trastuzumab podawany w skojarzeniu z fluoropirymidyną i cisplatyną vs sama chemioterapia jako terapia pierwszego rzutu w HER2 dodatnim zaawansowanym raku żołądka); B-31, N9831 (trastuzumab podawany sekwencyjnie po zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem w skojarzeniu z paklitakselem); BCIRG 006 (trastuzumab podawany sekwencyjnie po zastosowaniu chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem w skojarzeniu z docetaksel lub trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową zawierającą docetaksel i karboplatynę); MO16432 (trastuzumab podawany w terapii neoadjuwantowej-adjuwantowej stosowany w skojarzeniu ze schematami neoadjuwantowymi – doksorubicyna + paklitaksel, paklitaksel i cyklofosfamid + metotreksat + 5-fluorouracyl, po którym podawano trastuzumab w monoterapii w okresie pooperacyjnym).

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Infekcje układu moczowego	Niezbýt często
	Róża	
	Zapalenie tkanki łącznej	
	Posocznica	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rozwój nowotworu złośliwego	Nieznana
	Progresja choroby nowotworowej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często
	Niedokrwistość	Często
	Neutropenia	
	Trombocytopenia	
	Zmniejszenie liczby białych krwinek / leukopenia	
	Hipoprotrombinemia	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Reakcja anafilaktyczna*	Nieznana
	Wstrząs anafilaktyczny*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała/ utrata masy ciała	Często
	Jadłowstręt	Nieznana
	Hiperkaliemia	
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
	Depresja	
	Bezsennaść	
	Zaburzenia myślenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenia**	Bardzo często
	Zawroty głowy	
	Bóle głowy	
	Neuropatia obwodowa	Często
	Parestezje	
	Wzmoczone napięcie	
	Nadmierna senność	
	Zaburzenia smaku	
	Ataksja	Rzadko
	Niedowład	
Obrzęk mózgu	Nieznana	
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Bardzo często
	Zwiększone łzawienie	Często
	Zespół suchego oka	
	Tarcza zastoinowa	Nieznana
	Krwawienie siatkówkowe	
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Niezbýt często
Zaburzenia serca	Obniżenie ciśnienia**	Bardzo często
	Zwiększenie ciśnienia**	
	Nieregularne bicie serca**	
	Kołatanie serca**	
	Trzepotanie serca**	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Niewydolność serca (zastoinowa)*	Często (2%)
	Tachyarytmia nadkomorowa*. **	Często
	Kardiomiopatia	
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej^	Bardzo często
	Wysięk osierdziowy	Niezbyt często
	Wstrząs sercowy	Nieznana
	Zapalenie osierdzia	
	Rzadkoskurcz	
Obecność rytmu cwałowego		
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	Hipotensja *. **	Często
	Rozszerzenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Sapanie*. **	Bardzo często
	Duszność*	Bardzo często (14%)
	Kaszel	Bardzo często
	Krwawienie z nosa	
	Wyciek wodnisty z nosa	
	Astma	Często
	Zaburzenia płuc	
	Zapalenie gardła	
	Wysięk opłucnowy	Niezbyt często
	Zapalenie płuc	Rzadko
	Zwłóknienie płuc*	Nieznana
	Zaburzenia czynności oddechowej*	Nieznana
	Niewydolność oddechowa*	
	Nacieki płucne*	
	Ostry obrzęk płucny*	
	Ostry zespół oddechowy*	
	Skurcz oskrzeli*	
	Niedotlenienie*	
	Zmniejszona saturacja tlenem*	
	Obrzęk krtani	
	Prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej	
	Obrzęk płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	
	Nudności	
	Opuchnięcie wargi**	
	Ból brzucha	
	Zapalenie trzustki	Często
	Niestrawność	
	Żylaki odbytu	
	Zaparcia	
Suchość błony śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Uszkodzenie komórek wątroby	Często
	Zapalenie wątroby	

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Tkliwość wątroby	
	Żółtaczką	Rzadko
	Niewydolność wątroby	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często
	Wysypka	
	Opuchnięcie twarzy**	
	Trądzik	Często
	Łysienie	
	Suchość skóry	
	Wybroczyny krwawe	
	Nadmierne pocenie się	
	Wysypka grudkowo-plamista	
	Zaburzenia paznokci	
	Świąd	
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
	Zapalenie skóry	
	Pokrzywka	
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe
Napięcie mięśniowe**		
Bóle mięśniowe		
Zapalenie stawów		Często
Bóle pleców		
Bóle kostne		
Skurcze mięśni		
Bóle karku		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia nerek	Często
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	
	Niewydolność nerek	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Małowodzie	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie piersi/ zapalenie sutka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej	
	Dreszcze	
	Zmęczenie	
	Objawy grypopodobne	
	Reakcje związane z wlewem	
	Ból	
	Gorączka	
	Obrzęki obwodowe	Często
	Złe samopoczucie	
	Zapalenie błon śluzowych	
	Obrzęki	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stłuczenia	Często

Podane w nawiasach wartości procentowe odnoszą się do działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze zgonem określonych jako „często” lub „bardzo często”. Wyszczególnione wartości procentowe odnoszą się do całkowitej liczby zdarzeń zarówno śmiertelnych, jak i niezakończonych zgonem. * Działania niepożądane, które zostały zgłoszone w związku ze zgonem. ** Działania niepożądane, które zostały zgłoszone głównie w

związku z reakcjami związanymi z wlewem. Szczegółowe dane procentowe nie są dostępne. ^ Działania niepożądane obserwowane w terapii skojarzonej po antracyklinach w skojarzeniu z taksanami.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w podstawowych badaniach klinicznych z częstością $\geq 1/10$ zarówno w ramieniu terapii (w badaniu o akronimie HERA, BO16348 $\geq 1\%$ w ciągu roku) i bez znaczącej różnicy pomiędzy ramieniem z produktem leczniczym Herceptin® i ramieniem kontrolnym: letarg, niedoczulica, bóle kończyn, ból w obrębie gardła i krtani, zapalenie spojówek, obrzęk limfatyczny, zwiększenie masy ciała, zaburzenia paznokci, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, bóle nadbrzusza, nieżyt żołądka, zapalenie jamy ustnej, zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), uderzenia gorąca, nadciśnienie, czkawka, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, ból piersi, nadmierna kruchość paznokci, duszność wysiłkowa i trudności w oddawaniu moczu.

Opis wybranych działań niepożądanych:

- **kardiotoksyczność** (niewydolność mięśnia sercowego) według klasyfikacji NYHA stopnia II-IV jest częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Herceptin® i może wiązać się ze zgonem pacjenta; w 3 rejestracyjnych badaniach klinicznych z terapią adjuwantową z trastuzumabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią częstość zaburzeń czynności serca stopnia 3/4 (objawowa zastoinowa niewydolność serca) była podobna u pacjentów, którzy otrzymywali samą chemioterapię (tzn. nie otrzymywali produktu leczniczego Herceptin®), i u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Herceptin® sekwencyjnie po chemioterapii z taksanem (0,3-0,4%); częstość ta była najwyższa u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Herceptin® jednocześnie z taksanem (2,0%); bezpieczeństwo kontynuacji lub wznowienia leczenia produktem leczniczym Herceptin® u pacjentów, u których rozwinęła się kardiotoksyczność, nie było oceniane prospektywnie; jednakże, u większości pacjentów, u których rozwinęła się niewydolność mięśnia sercowego w badaniach fundamentalnych (badania o akronimach H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, B31, N9831, BCIRG 006, MO16432) uzyskano poprawę stosując leczenie standardowe; zawierało ono leki moczopędne, glikozydy nasercowe, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny; większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem leczniczym Herceptin® kontynuowało leczenie bez dodatkowych zaburzeń kardiologicznych; w leczeniu neoadjuwantowym doświadczenie z jednoczesnym podawaniem produktu leczniczego Herceptin® i małej dawki antracyklin jest ograniczone,
- **reakcje związane z wlewem, reakcje rzekomoalergiczne i nadwrażliwość** -ocenia się, że około 40% pacjentów, którzy byli leczeni produktem leczniczym Herceptin®, doświadczyło jakiejś formy reakcji związanej z wlewem; jednakże, większość reakcji związanych z wlewem ma nasilenie łagodne do umiarkowanego (według kategorii systemu NCI-CTC) i występuje zazwyczaj na początku terapii na przykład podczas pierwszego, drugiego i trzeciego wlewu zmniejszając

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



częstość w kolejnych wlewach; obserwowano wymienione poniżej reakcje, włączając ale nie ograniczając ich jedynie to takich jak: dreszcze, gorączka, wysypka, wymioty i nudności, duszność i ból głowy; ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagające natychmiastowej dodatkowej interwencji mogą wystąpić zazwyczaj podczas pierwszego lub drugiego wlewu produktu leczniczego Herceptin® i mogą wiązać się ze śmiercią pacjenta,

- **toksyczność hematologiczna** - gorączka neutropeniczna występowała bardzo często; często występujące działania niepożądane zawierają: niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię i neutropenię; częstość występowania hipoprotrombinemii nie jest znana; ryzyko neutropenii może być nieznacznie zwiększone przy podawaniu trastuzumabu wraz z docetakselem u pacjentów po leczeniu antracyklinami,
- **zdarzenia związane z układem oddechowym** - ciężkie działania niepożądane ze strony układu oddechowego występują w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Herceptin® i mogą wiązać się ze śmiercią pacjenta; zawierają one wymieniane poniżej, ale nieograniczone tylko do tych wymienianych: nacieki w płucach, ostry zespół zaburzeń oddechowych, zapalenie płuc, wysięk w opłucnej, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa.

Nie przeprowadzono formalnych badań nad interakcjami leków. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z lekami równocześnie stosowanymi w badaniach klinicznych na podstawie wyników farmakokinetycznej analizy populacyjnej (badania o akronimach: HO407g, HO551g, HO649g, HO648g).

W dodatkowym badaniu przeprowadzonym w ramach badania o akronimie ToGA, stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej (badanie o akronimie JP19959 [16]), u japońskich mężczyzn i kobiet jako pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka dokonano oceny farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny stosowanych razem z trastuzumabem (grupa badana) lub bez trastuzumabu (grupa kontrolna). Wyniki tego małego dodatkowego badania sugerowały, że ekspozycja na bioaktywne metabolity (np. 5-fluorouracyl) kapecytabiny nie była zmieniona przez jednoczesne stosowanie cisplatyny lub jednoczesne stosowanie cisplatyny z trastuzumabem. Jednak sama kapecytabina wykazywała wyższe stężenie i dłuższy okres półtrwania w połączeniu z trastuzumabem. Dane sugerują również, że farmakokinetyka cisplatyny nie była zmieniona pod wpływem jednoczesnego stosowania kapecytabiny lub jednoczesnego stosowania kapecytabiny z trastuzumabem.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Herceptin® [25]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Herceptin® (obserwowane u więcej niż 1. pacjenta na 10) to: neutropenia z gorączką (niski poziom neutrofilów, wraz z gorączką), drżenie (drgawki), zawroty głowy, bóle głowy, zapalenie spojówek (zapalenie błony wyściełającej przednią część oka i wewnętrzną część powieki), zwiększone łzawienie (nadmierne wydzielanie łez), obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, nieregularne bicie serca, palpacje (szybkie lub nieregularne bicie serca), trzepotanie serca (szybkie skurcze serca), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (krew wypompowywana z serca), uderzenia gorąca, świszczący oddech, kaszel, krwotoki z nosa (krwawienia z nosa), nieżyt nosa (katar), duszności (trudności w oddychaniu), biegunka, wymioty, nudności (mdłości), obrzęk ust, ból brzucha, rumień (zaczerwienienie skóry), wysypka, obrzęk twarzy, bóle stawów, ucisk mięśni, bóle mięśni, astenia (osłabienie), ból w klatce piersiowej, dreszcze, uczucie zmęczenia (męczliwość), objawy grypopodobne, ból i gorączka. Działania niepożądane związane z samym wlewem, takie jak dreszcze, gorączka, wysypka, mdłości i wymioty, występują raczej podczas pierwszych kilku wlewów, a następnie stają się rzadsze.

Produktu leczniczego Herceptin® nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na trastuzumab, białka myszy lub którykolwiek składnik leku. Leku nie wolno stosować u pacjentów z dusznością spoczynkową spowodowaną chorobą nowotworową ani u pacjentów poddawanych tlenoterapii.

Stosowanie produktu leczniczego Herceptin® może powodować kardiotoxyczność (uszkodzenie serca), w tym zawał serca (gdy serce nie pracuje prawidłowo). Lek należy stosować z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów z zaburzeniami pracy serca lub wysokim ciśnieniem krwi; wszystkich pacjentów należy monitorować w trakcie leczenia i po nim w celu kontroli czynności serca.

FDA [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34]

W 2000 roku Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) opublikowała informacje skierowane do pracowników służby zdrowia dotyczące 62. post-marketingowych raportów związanych z występowaniem ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Herceptin®. Działania niepożądane obejmowały wystąpienie: reakcji nadwrażliwości, reakcji związanych z wlewem, działań niepożądanych w obrębie płuc. Ponadto, zgłoszono 15 przypadków zgonu, z których 9. pacjentów miało początkowe objawy w 24godziny po podaniu dożylnym leku [28], [29], [30]. Ciężkie działania niepożądane poważniejsze niż wcześniej obserwowano dotyczyły m.in.: pokrzywki, skurczu oskrzeli, obrzęku naczynioruchowego, spadku ciśnienia krwi, duszności, świszczącego oddechu, wysięku opłucnej, nacieków płucnych,

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozсіяnej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



niekardiogenne obrzęku i niewydolności płuc oraz niedotlenienia wymagającego podawania dodatkowego tlenu lub wspomaganie oddechu [29].

W 2005 roku FDA wydało ostrzeżenie dotyczące produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) [26]-[27], w sprawie ryzyka wystąpienia kardiotoxyczości. Wstępna analiza danych z badań dotyczących raka piersi o akronimach NSABP B-31 oraz N9831 wykazała statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania 3-letniej skumulowanej zastoinowej niewydolności serca klasy III i IV według klasyfikacji NYHA i zgonu z przyczyn sercowych u pacjentów, którzy otrzymali schemat terapeutyczny zawierający produkt leczniczy Herceptin® (4,1%), w porównaniu z grupą kontrolną (0,8%). Wśród pacjentów przyjmujących trastuzumab, 18,6% osób przerwało terapię przed ukończeniem 1. roku z powodu wystąpienia bezobjawowego spadku wyrzutowej frakcji lewej komory (14,3%) oraz objawowego zaburzenia czynności serca lub innych kardiotoxyczości (4,3%). Odnotowano jeden zgon z przyczyn sercowych u pacjenta z grupy kontrolnej, z kolei w grupie otrzymującej schemat zawierający trastuzumab nie zaobserwowano żadnego zgonu z przyczyn sercowych.

W 2008 roku FDA wprowadziło zmiany w ulotce z zakresu informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Herceptin® [31], [32], które zostały podkreślone w ulotce FDA wydanej w 2010 roku [33]-[34]. Zmiany dotyczyły takich sekcji jak: ostrzeżenia na opakowaniu, ostrzeżenia i środki ostrożności, działania niepożądane oraz informacje dla pacjenta. Zmiany te dotyczyły zakresu opisanego poniżej [31], [32]. W ulotce wydanej przez FDA w 2010 roku podkreślano, że zastosowanie produktu leczniczego Herceptin® oprócz działań o charakterze kardiotoxyczości (kardiomiopatia, zmniejszenie LVEF) wiąże się również z wystąpieniem reakcji związanych z wlewem, toksyczością płucną (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, śródmiąższowe zapalenie płuc lub ostra niewydolność oddechowa), toksyczością wpływającą na zarodek i płód (podanie produktu leczniczego Herceptin® w czasie ciąży może prowadzić do małowodzia, a w niektórych przypadkach do niedorozwoju płuc i śmierci noworodków) [33]-[34].

Health Canada [35]

Health Canada na swoich stronach internetowych zamieściła 21 kwietnia 2009 roku komunikat, w którym informowano o przypadkach wystąpienia małowodzia w związku z podaniem produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®*

nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu trastuzumabu.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej

Tabela 13. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności niespełniających kryteriów włączenia do analizy (badania bez grupy kontrolnej: [36], [37]).

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
Badania prospektywne bez grupy kontrolnej	
Grávalos C i wsp. 2011 [36]	
Trastuzumab + cisplatyna: N=22 (w przypadku oceny przeżycia całkowitego oraz profilu bezpieczeństwa); N=21 (w przypadku oceny skuteczności klinicznej). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Najczęściej występujące działania niepożądane w 3. stopniu nasilenia: astenia – 6 (27%), neutropenia – 4 (18%), jadłowstręt – 3 (14%), biegunka – 2 (9%), ból brzucha – 2 (9%), wymioty – 1 (4,5%), infekcje – 1 (4,5%). Żadne z powyższych działań niepożądanych nie wystąpiło w 4. stopniu nasilenia. Ponadto, odnotowano również 1. sercowe działanie niepożądane w 2. stopniu nasilenia (migotanie przedsionków).	Trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną okazał się dobrze tolerowanym schematem leczenia chorych na zaawansowanego HER2 dodatniego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.
Cortés-Funes H i wsp. 2007 [37] (opisane w oparciu o abstrakt konferencyjny)	
Trastuzumab + cisplatyna: N=21 (uwzględniono); N=17 (poddano ocenie) PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku działań niepożądanych w 4. stopniu nasilenia. Najczęściej występujące działania niepożądane w 3. stopniu nasilenia: astenia – 3 (17,7%*), nudności/ wymioty – 3 (17,7%*), biegunka – 2 (11,8%*), hiporeksja – 2 (11,8%*), neutropenia – 1 (5,9%*).	Trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną okazał się dobrze tolerowanym schematem leczenia chorych na zaawansowanego HER2 dodatniego raka żołądka.

Opracowania wtórne

Meza-Junco J i wsp. 2009 [38]

W badaniach klinicznych oceniających m.in. bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu zaobserwowano sporadyczne przypadki zastoinowej niewydolności serca. Związek pomiędzy występowaniem zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory a podawaniem trastuzumabu jest bardziej widoczny w przypadku, gdy jest on podawany w skojarzeniu z chemioterapią.

Tabela 14. Częstość występowania zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory serca w zależności od rodzaju chemioterapii podawanej z trastuzumabem[38].

Rodzaj chemioterapii	Odsetek pacjentów z LVEF
Trastuzumab + antracykliny	27%
Trastuzumab + paklitaksel	13%
Trastuzumab w monoterapii	5%

Jak wynika z obserwacji post-marketingowych u 62. osób (0,002%) z 25 000, którym podano trastuzumab, wystąpiły poważne działania niepożądane w postaci: reakcji hipernadwrażliwości, reakcji związanych z wlewem dożylnym oraz zaburzenia ze strony układu oddechowego. Ponadto,

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



odnotowano również wystąpienie: zespołu zaburzeń oddechowych dorosłych, anafilaksji czy zgonu po 24. godzinach od momentu podania leku.

Najcięższe działania niepożądane były obserwowane u osób z wcześniej zdiagnozowaną wrodzoną dysfunkcją płuc lub złośliwą chorobą nowotworową płuc. W tej grupie chorych zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w czasie podawania trastuzumabu.

Łacko A i wsp. 2006 [39]

Artykuł poglądowy dotyczący charakterystyki działań niepożądanych związanych z molekularnym leczeniem celowanym. W pracy omówiono działania niepożądane związane z leczeniem imatynibem, trastuzumabem, preparatami anty-EGFR, bewacyzumabem.

W pierwszych dużych badaniach klinicznych z zastosowaniem trastuzumabu wśród pacjentek chorych na raka piersi w stadium uogólnionym wystąpiły nieoczekiwane działania niepożądane w postaci zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory oraz w niewielkiej grupie pacjentów, niewydolność krążenia. Częstość występowania tych powikłań była większa w podgrupie leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na kardiotoxycznych antracyklinach (doksorubicyna, cyklofosfamid-AC).

Obraz kliniczny zaburzeń funkcji serca związanych z działaniem trastuzumabu nie przypomina powikłań wywoływanych leczeniem antracyklinami. Istnieją między nimi istotne różnice. Kardiotoxyczność indukowana trastuzumabem nie jest zależna od sumarycznej dawki preparatu. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji wnioskuje się, że zaburzenia frakcji serca związane z podawaniem trastuzumabu nie mają tła immunologicznego, nie są też konsekwencją procesów zachodzących poza sercem, jak również wynikiem wyłączenia modyfikacji procesów uszkodzenia komórek mięśnia sercowego przez antracykliny, jednak zablokowanie HER2 podwyższa wrażliwość komórek mięśnia sercowego na toksyczność antracyklin.

Obecnie brakuje dodatkowych, wiarygodnych danych dotyczących wpływu leczenia trastuzumabem na zmiany strukturalne mięśnia sercowego u chorych z niewydolnością krążenia.

Na podstawie wyników retrospektywnej analizy zdarzeń kardiologicznych związanych z leczeniem trastuzumabem, przeprowadzonej przez *Cardiac Review and Evaluation Committee*, stwierdzono następującą częstość występowania powikłań kardiologicznych w 4. stopniu według klasyfikacji NYHA – tabela poniżej.

Tabela 15. Częstość występowania zdarzeń kardiologicznych w 4. stopniu nasilenia w zależności od sposobu podania trastuzumabu [39].

Chorzy leczeni trastuzumabem	Częstość zdarzeń kardiologicznych
W terapii pierwszej linii	2%
Z powodu oporności na dotychczasowe leczenie	4%
W skojarzeniu z paklitakselem	2%
Według programu AC (antracyklinami)	16%

Kardiotoksyczność związana z leczeniem trastuzumabem wpływa na sposób projektowania oraz przebieg badań klinicznych. Kryteria wyłączenia ograniczają rekrutację chorych do kobiet z wywiadem nieobciążonym chorobami krążenia, prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory oraz małą dawką kumulacyjną antracyklin w dotychczasowym leczeniu. Wszyscy chorzy są ponadto monitorowani pod względem funkcjonowania mięśnia sercowego, by w przypadku wystąpienia niewydolności krążenia zakończyć leczenie trastuzumabem lub okresowo je wstrzymać, gdy u chorych wystąpiło okresowe obniżenie LVEF. Leczenie trastuzumabem można wdrożyć ponownie po ustąpieniu symptomów.

Gianni L 2001 [40]

Celem opracowania była ocena działań niepożądanych u chorych na raka piersi otrzymujących trastuzumab w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią. W tabeli poniżej omówiono poszczególne działania niepożądane występujące po podaniu trastuzumabu.

Tabela 16. Poszczególne działania niepożądane występujące po podaniu trastuzumabu [40].

Działania niepożądane (z uwzględnieniem tych niezwiązanych z zastosowanym leczeniem) występujące u $\geq 1\%$ z 213 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką trastuzumabu podczas stosowania go jako monoterapii w badaniu pilotażowym		
Działanie niepożądane	Ogółem n (%)	Poważne działania niepożądane n (%)
Ból	103 (48%)	17 (8%)
Astenia	97 (46%)	6 (3%)
Gorączka	81 (38%)	2 (1%)
Nudności	77 (36%)	2 (1%)
Dreszcze	77 (36%)	5 (2%)
Ból głowy	56 (26%)	4 (2%)
Biegunka	55 (26%)	3 (1%)
Duszności	49 (23%)	10 (5%)
Ból brzucha	47 (22%)	4 (2%)
Ból w klatce piersiowej	44 (21%)	3 (1%)
Poważne działania niepożądane występujące u $\geq 2,5\%$ pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną opartą na antracyklinach i trastuzumabie podczas pilotażowego badania III fazy		
Działanie niepożądane	Grupa otrzymująca trastuzumab + chemioterapię (N=143) n (%)	Grupa otrzymująca chemioterapię (N=135) n (%)
Gorączka	23 (16%)*	16 (12%)*
Sepsa	7 (5%)*	6 (4%)*
Zapalenie płuc	3 (2%)*	2 (1%)*
Podsumowanie retrospektywnej identyfikacji (<i>Cardiac Review and Evaluation Committee</i>) pacjentów z zaburzeniami serca występującymi w związku z podaniem trastuzumabu w badaniach klinicznych		
Rodzaj badań klinicznych (ogółem pacjentów N=1 024)	Liczba pacjentów z zaburzeniami serca (N=97) n (%)	
Badania z grupą kontrolną	60 (62%)*	
Badania z jednym ramieniem	14 (14%)*	

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przedłużenia badań klinicznych	11 (11%)*
Badania rozszerzające dostęp do leku (tzw. <i>expanded access study</i>)	11 (11%)*
Badania II fazy (trastuzumab + cisplatylna)	1 (1%)*

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Podsumowując, wyniki badań klinicznych, w których trastuzumab był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, w dużej mierze potwierdziły, że trastuzumab jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęściej występujące działania niepożądane (gorączka, dreszcze, ból, nudności) związane były z podaniem pierwszej dawki trastuzumabu, a ich charakter był łagodny lub umiarkowany i przemijający. Częstość występowania ciężkich lub poważnych działań niepożądanych była niska. Wystąpienie działań niepożądanych o charakterze kardiotoxyczności było nieoczekiwane wysokie (nie można było tego przewidzieć na podstawie mechanizmu działania przeciwciał), zwłaszcza u pacjentów uprzednio lub jednocześnie leczonych antracyklinami. Jednakże przy zastosowaniu standardowego leczenia, występująca kardiotoxyczność jest możliwa do kontrolowania.

Tu CM i wsp. 2009 [41]

W ramach opracowania [41] przedstawiono opis przypadku 50-letniej kobiety, która przyjmowała trastuzumab oraz wystąpił u niej blok lewej odnogi pęczka Hisa naśladujący ostry zespół wieńcowy. Po postawieniu odpowiedniej diagnozy przerwano stosowanie trastuzumabu i zastosowano u pacjentki leczenie zachowawcze. Ponadto, w opracowaniu podkreślono również ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności związanej ze stosowaniem trastuzumabu. Kardiotoxyczność ta jest jednak w dużym stopniu odwracalna w przeciwieństwie do kardiotoxyczności wywołanej stosowaniem antracyklin.

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA TRASTUZUMABU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [24] (ChPL Herceptin®), [25] (streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Herceptin®), [26], [27] (FDA 2005), [28] (FDA 2000), [29], [30] (FDA 2000), [31], [32] (FDA 2008), [33], [34] (FDA 2010), [35] (Health Canada 2009), [36] (Grávalos i wsp. 2011), [37] (Cortés-Funes i wsp. 2007), [38] (Meza-Junco i wsp. 2009), [39] (Łacko i wsp. 2006), [40] (Gianni 2001), [41] (Tu i wsp. 2009) **potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią.** Działania niepożądane występujące po jego podaniu mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagają przerwania leczenia.

Produktu leczniczego Herceptin® nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na trastuzumab, białka myszy lub którykolwiek składnik leku. Leku nie wolno stosować u pacjentów z dusznością spoczynkową spowodowaną chorobą nowotworową ani u pacjentów poddawanych tlenoterapii [25] (streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Herceptin®).

Warto również zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa trastuzumabu jest dobrze poznany i jego stosowanie nie wiąże się z wystąpieniem niespodziewanych działań niepożądanych. Wśród najcięższych i (lub) najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu leczniczego Herceptin® wymieniane są: kardiotoksyczność, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia) i zdarzenia związane z układem oddechowym. Należy jednak podkreślić, że większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem leczniczym Herceptin® kontynuowało leczenie bez dodatkowych zaburzeń kardiologicznych [24] (ChPL Herceptin®), [33]-[34] (FDA 2010).

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 15 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Odnaleziono:

- 10 przeglądów systematycznych [42] (Wagner i wsp. 2010), [43] (Wagner i wsp. 2009), [44] (Mackenzie i wsp. 2011), [45] (Croxtall i wsp. 2010), [46] (Cervantes i wsp. 2013), [47] (Delaunoi 2011), [48] (Leo i wsp. 2013), [49] (Yoong i wsp. 2011), [50] (Okines i wsp. 2011), [51] (Zagouri i wsp. 2011),
- 5 raportów HTA [52] (NICE 2010), [53] (Norman i wsp. 2011), [54] (Schott 2010), [55] (NHSC 2007), [56] (EMA 2010).

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej **znaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [42]-[56], które dotyczyły zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.**

Zidentyfikowane i uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej opracowania (badania) wtórne opierają się głównie na wynikach randomizowanego badania III fazy (badanie rejestracyjne o akronimie ToGA), w którym porównywano zastosowanie chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem względem zastosowania samej chemioterapii dwulekowej (5-fluorouracyl i cisplatyna lub kapecytabina i cisplatyna) [1] (publikacja pełnotekstowa Bang i wsp. 2010), [4] (abstrakt konferencyjny Van Cutsem i wsp. 2009) w analizowanym wskazaniu. Autorzy włączonych opracowań (badań) wtórnych podkreślają, iż zastosowanie **trastuzumabu jest jak dotąd jedyną skuteczną terapią celowaną w populacji pacjentów, u których wykazano nadekspresję/ amplifikację HER2 dodatnią (określaną jako IHC3+ lub IHC2+/FISH+)** [55] (NHSC 2007). W wyniku włączenia trastuzumabu do schematu chemioterapeutycznego uzyskano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby czy zwiększenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie [42]-[56]. Lek okazał się również skuteczny i bezpieczny w leczeniu pacjentów starszych (powyżej 60. roku życia) [48] (Leo i wsp. 2013). Profil bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią jest dobrze poznany, z uwagi na badania przeprowadzone z jego zastosowaniem w populacji kobiet z rakiem piersi [52] (NICE 2010). W analizowanym wskazaniu bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu podawanego w terapii skojarzonej było porównywalne ze stosowaniem samej chemioterapii, nie obserwowano zwiększenia ryzyka występowania zdarzeń sercowych, co jest istotne z uwagi na potencjalną kardiotoxycyzość trastuzumabu [48] (Leo i wsp. 2013), [52] (NICE 2010). Należy również podkreślić, iż **trastuzumab jest jedynym lekiem zaaprobowanym do stosowania u pacjentów z HER2-dodatnimi nowotworami żołądka, gdyż jako jedyny preparat skojarzony z chemioterapią wydłuża przeżycie całkowite u chorych z HER2-dodatnimi nowotworami** [46] (Cervantes i wsp. 2013).

Co istotne na podstawie wyników badania o akronimie ToGA, **w 2010 roku NICE wydało pozytywną opinię dotyczącą finansowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z**

chemioterapią (5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna) w populacji pacjentów, u których wykazano ekspresję HER2 określaną jako IHC3+. Wyniki badania o akronimie ToGA wykazują, że **zastosowanie trastuzumabu wiąże się z uzyskaniem największych korzyści klinicznych właśnie w tej subpopulacji chorych.** Ponadto, w ramach raportu NICE podkreślono trudności wynikające z braku możliwości wiarygodnego porównania zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią względem innych trójlekowych schematów leczenia (np. EOX, ECF, ECX) będących standardem postępowania w ramach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii. Utrudnienia te wynikają z faktu, iż badanie o akronimie ToGA jest jak do tej pory jedynym badaniem klinicznym, bezpośrednio odnoszącym się do zarejestrowanej dla trastuzumabu populacji chorych – osób z HER2-dodatnim rakiem żołądka z przerzutami, pozostałe trójlekowe schematy leczenia były oceniane w szerszej, ogólnej populacji chorych z rakiem żołądka [52].

Podsumowując, trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią jest efektywny klinicznie i rekomendowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Warto również podkreślić, że Autorzy uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych swoje wnioski opierali na wynikach jedyne (jak do tej pory) badania klinicznego (badanie o akronimie ToGA, badanie rejestracyjne) bezpośrednio odnoszącego się do zarejestrowanej dla trastuzumabu populacji chorych, stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w porównaniu do wybranego [REDACTED] w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin[®] (trastuzumab) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [134].

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Rak żołądka to heterogenny nowotwór wykazujący ekspresję wielu czynników molekularnych. Charakteryzuje się odmiennym modelem genetyczno-molekularnym rozwoju dwóch podstawowych postaci histopatologicznych tego nowotworu (tj. postaci jelitowej oraz rozlanej) [138]. Należy do najczęstszych nowotworów złośliwych i stanowi około 90% wszystkich nowotworów tego narządu [140]. Spośród wszystkich nowotworów żołądka najczęściej występuje gruczolakorak [126], [132] (około 90-95% przypadków), który wywodzi się z komórek nabłonka gruczołowego żołądka. Pozostałe 5-10% nowotworów żołądka to: chłoniaki, mięsaki, rakowiaki czy guzy stromalne [132]. Należy również zwrócić uwagę, że zapadalność na raka trzonu czy dystalnej części żołądka w ostatnich dziesięcioleciach wyraźnie spadła, podczas gdy **częstość zachorowań na gruczolakoraka części wpustowej żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego nadal rośnie** [139].

W każdym przypadku klinicznym należy pamiętać, że decyzje terapeutyczne w leczeniu raka żołądka powinny być podejmowane indywidualnie, a **podstawowym celem leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia, jak również zmniejszenie dolegliwości spowodowanych chorobą prowadzące do poprawy jakości życia** [137].

Zasadniczą metodą leczenia raka żołądka jest zabieg chirurgiczny, jednak ponad połowa chorych, ze względu na istotne miejscowe zaawansowanie choroby lub obecność przerzutów odległych nie kwalifikuje się do tej formy leczenia. Mimo wyraźnego postępu, jaki dokonał się w dziedzinie onkologii oraz zastosowania powstępowania wielodyscyplinarnego, wyniki leczenia raka żołądka są nadal niezadowalające [137], [138]. W związku z powyższym **rak żołądka pozostaje nadal istotnym problemem terapeutycznym na całym świecie** [137].

Należy mieć również na uwadze skutki następstwa raka żołądka, które są poważne, gdyż może on prowadzić do: przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby, obniżenia jakości życia (trwałego lub przejściowego) [124].

Nadekspresja lub amplifikacja HER2 zależy od typu histologicznego raka oraz jego lokalizacji [126]. HER2 dodatni nowotwór występuje u około 6-35% pacjentów z rakiem żołądka (dane na podstawie opracowania [141], w którym podkreślono, że uzyskanie tak szerokiego przedziału może być spowodowane małą liczebnością próby oraz różnicami wynikającymi z systemu punktowego); z kolei na podstawie wyników badania o akronimie ToGA (badanie rejestracyjne dla trastuzumabu w analizowanym wskazaniu) [1]-[15] oraz opracowania [58] wykazano, że odsetek ten wynosi 20-22%. **Wystąpienie HER2 dodatnich nowotworów żołądka stwierdza się najczęściej w raku typu**

jelitowego zlokalizowanym we wpuście żołądka lub połączeniu żołądkowo-jelitowym [126].

Zarówno w raku piersi, jak i w raku żołądka, ekspresja receptora HER2 jest uznawana za jeden z czynników wpływających na gorsze rokowanie pacjentów [58], [76]. W badaniu retrospektywnym (Shitara i wsp. 2012) potwierdzono, że **chorzy na raka piersi lub żołądka, u których występuje nadekspresja HER2, wykazują się znacząco gorszym przeżyciem w porównaniu do chorych z nowotworem HER2-ujemnym** [19].

Dlatego też postępowaniem istotnym z punktu widzenia rozpoznania choroby, a następnie zastosowania właściwego leczenia jest potwierdzenie choroby w badaniu histopatologicznym wraz z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz statusu HER2 [126], które umożliwia pacjentowi zwiększenie dostępności do właściwej terapii, która wyraźnie poprawia wyniki leczenia w grupie chorych z nadekspresją receptorów HER2. Wycinki biopsji guza powinny być zatem dokładnie, rutynowo badane w kierunku obecności HER2, przy użyciu testów immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH)[141]. Test immunohistochemiczny (IHC) to standardowe badanie w Polsce umożliwiające określenie nadekspresji (HER2+++) [126] (liczba cząsteczek receptora na powierzchni komórki [138]). Dodatni odczyn IHC występuje, gdy reakcja błonowa obejmuje przede wszystkim boczno-podstawną część błony komórkowej. Skala oceny barwienia metodą IHC obejmuje 4 stopnie

: 0 i 1+ (oba — negatywny wynik), 2+ (wątpliwy wynik) oraz 3+ (dodatni wynik — nadekspresja HER2) [138]. Test fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) stosowany w przypadkach granicznej wartości (HER2++) w celu oceny amplifikacji genu HER2 [126] umożliwia określenie liczby kopii genu odpowiedzialnego za powstanie i działanie receptorowego białka HER2 (w prawidłowej komórce są dwie kopie genu, podczas gdy w komórce nowotworowej może być ich znacznie więcej). Wynik badania FISH określa się jako dodatni w przypadku, gdy stosunek liczby kopii genu HER2 w komórcenowotworowej do liczby centromerów chromosomu 17 jest większy lub równy 2 [138]. Warto podkreślić, że **w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ,**

Rokowanie w raku żołądka zależy od stopnia zaawansowania histologicznego i klinicznego (stopień złośliwości, głębokość i rozległość naciekania, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, otrzewnej, czy przerzutówodległych) [142]. Wpływ powyższych czynników na przeżycie poszczególnych pacjentów jest jednak indywidualny. W Polsce wyniki leczenia raka żołądka są nadal niezadowalające i stanowią jedne z najgorszych w Europie. Wynika to z faktu, że około 70% chorych kierowanych jest do leczenia operacyjnego w zaawansowanym stadium choroby (stopień III i IV). Brak jest jednak

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



wiarygodnych dowodów na poprawę wyników odległych u osób z rakiem żołądka, którzy zostali poddani zabiegowi resekcji żołądka połączonej z wycięciem przerzutów do wątroby lub płuc [143]. Do niedawna chemioterapia według schematów zawierających cisplatynę i 5-fluorouracyl stwarzała szansę na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego do 9. miesiący. Nowe schematy wykazują dużą skuteczność leczenia w raku żołądka i pozwalają nawydłużyć przeżyć do 11. miesiący (schematy z docetaksemem, oksaliplatiną czy kapecytabiną) [139], czy nawet do 18. miesiący jak w przypadku podania trastuzumabu w subpopulacji pacjentów z nadekspresją HER2 określoną jako IHC3+ lub IHC2+/FISH+ [1], [52] przy zachowaniu odpowiedniej jakości życia pacjentów [139].

Trastuzumab to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptor HER2). Hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach *in vitro*, jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [24]. Oprócz analizowanego wskazania trastuzumab ma również zastosowanie w leczeniu chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami oraz wczesnym rakiem piersi [24].

W dniu 28 sierpnia 2000 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej [25]. Z kolei 28 stycznia 2010 roku trastuzumab (podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/ kapecytabiną i cisplatyną) uzyskał rejestrację w krajach Unii Europejskiej w leczeniu chorych na HER2 dodatniego zaawansowanego raka żołądka [24]. Do tej pory trastuzumab **jest rekomendowany** do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej **przez** takie światowe agencje oceny technologii medycznych jak: **brytyjskie NICE** (2010) [52], **francuskie HAS** (2011) [144] oraz **belgijskie INAMI** (2010) [124]. Warto również podkreślić, że zasadność finansowania trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w analizowanym wskazaniu była już oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. **Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM rekomendują finansowanie środków publicznych trastuzumabu** (produkt leczniczy Herceptin®) podawanego w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną we wskazaniu HER2 dodatniego (IHC2+ i potwierdzony wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3) rak żołądka w ramach programu terapeutycznego, który aktualnie nazywany jest programem lekowym NFZ (na podstawie stanowiska Rady Konsultacyjnej przy AOTM nr

100/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [116] oraz rekomendacji Prezesa AOTM nr 84/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [117]).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych, w ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z: 1. randomizowanego badania klinicznego (badanie o akronimie ToGA, badanie rejestracyjne), w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej (trastuzumab podawany w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna) względem [REDACTED] [1]-[15]. W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badania o niższej wiarygodności – badania obserwacyjne (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej [16]-[18], badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej [19]), badania nieopublikowane ([20]-[21], [22]-[23]), publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ([24]-[41]) oraz opracowania (badania) wtórne (przeglądy systematyczne [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51]; raporty HTA [52], [53], [54], [55], [56]). Warto w tym miejscu zaznaczyć, że **wnioski Autorów uwzględnionych w niniejszym raporcie opracowań (badań) wtórnych [42]-[56] są zgodne z wnioskami wpływającymi z niniejszej analizy klinicznej w odniesieniu do efektywności klinicznej trastuzumabu, ponieważ opierają się one na wynikach badania klinicznego o akronimie ToGA, stanowiącego podstawę niniejszej analizy.**

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badanie kliniczne o akronimie ToGA [1]-[15] było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority*. **W skali GRADE metodyka badania o akronimie ToGA została oceniona wysoko, a w skali Jadad badanie uzyskało umiarkowaną ocenę 3. punktów. Metodyka badań o niższej wiarygodności (badań obserwacyjne) w skali GRADE została oceniona jako niska.** Należy zaznaczyć, że uwzględnione badania o niższej wiarygodności [16]-[18],[19], [36], [37], nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej [16]-[18], [19], [36], [37]. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego przez [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Populacja analizowana w badaniu klinicznym o akronimie ToGA objęła: pacjentów powyżej 18. roku życia z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym,

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozсіяnej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (należy jednak zaznaczyć, że pacjenci z miejscowo zaawansowanym nowotworem stanowili niewielki odsetek w obu grupach – po 3%, łącznie 20 z 584 osób), w stopniu sprawności 0-2 (zdecydowana większość pacjentów w obu grupach miała jednak stopień sprawności 0-1 – w grupie badanej 90%, a w grupie kontrolnej 91% chorych), z chorobą mierzalną lub niemierzalną (brak obecności zmian mierzalnych dotyczył 9% osób w grupie badanej oraz 11% osób w grupie kontrolnej). Ponadto, stopień ekspresji receptora HER2 u pacjentów zakwalifikowanych do badania o akronimie ToGA analizowano dwoma metodami - metodą immunohistochemiczną (IHC) oraz metodami hybrydyzacji *in situ* (FISH, CISH). Pacjenci, u których wystąpiła nadekspresja/ amplifikacja HER2 byli określani jako: IHC2+/ FISH+ oraz IHC3+ (IHC3+/ FISH+, IHC3+/ FISH-, IHC3+/ FISH brak wyniku) i stanowili ogółem zdecydowaną większość chorych włączonych do badania o akronimie ToGA - 76% (446/584) w porównaniu do niewielkiego odsetka pacjentów określanych jako IHC 0/FISH+ oraz IHC 1+/FISH+ - 22% (131/584). Ponadto, 1% pacjentów (7/584) zostało sklasyfikowanych jako IHC brak wyniku/ FISH [11]. W ramach badania o akronimie ToGA analizowano: populację ogólną włączoną do badania [1]-[12], subpopulacje pacjentów wyodrębnione na podstawie czynników stratyfikujących (w tym na podstawie stopnia ekspresji receptora HER2) [1], [11]-[12],[24], [52] oraz subpopulację pochodzenia azjatyckiego – Japończyków[13]-[15] (wyniki dla tej subpopulacji zostały omówione w Aneksie do niniejszego opracowania). **Zatem można uznać, że populacja oceniana w badaniu o akronimie ToGA odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania trastuzumabu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.** Pewnym ograniczeniem, które należy mieć na uwadze jest fakt, iż w stosunku do subpopulacji pacjentów ze stopniem ekspresji receptora HER2 określanym jako IHC3+ lub IHC2+/FISH+ udało się dotrzeć jedynie do analizy *post-hoc* w zakresie czasu przeżycia całkowitego oraz analizy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Pozostałe wyniki zarówno z zakresu skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa dotyczą w dużej mierze populacji ogólnej (z której jak podkreślono, powyżej 76% stanowiły osoby spełniające kryterium włączenia do proponowanego programu lekowego NFZ w zakresie ekspresji HER2 ocenionej jako IHC3+ lub IHC2+/FISH+).

Zastosowane w badaniu o akronimie ToGA dawki leków wyniosły odpowiednio: trastuzumab podawany we wlewie dożylnym w dawce początkowej wynoszącej 8 mg/kg w pierwszym dniu pierwszego cyklu, a przez następne cykle podawano dawkę 6 mg/kg; 5-fluorouracyl podawany w ciągłym wlewie dożylnym 1.-5. dnia cyklu w dawce 800 mg/m²/dzień; kapecytabina podawana doustnie 2 razy dziennie przez 14 dni cyklu w dawce 1 000 mg/m²; cisplatylna podawana w postaci 2-godzinnej wlewu pierwszego dnia każdego cyklu w dawce 80 mg/m². Każdy cykl trwał 3 tygodnie (21 dni) [1], [11]-[12] (w przypadku subpopulacji pochodzenia azjatyckiego stosowana chemioterapia

objęła podanie tylko: kapecytabiny z cisplatyną [14]). Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych: Herceptin® (trastuzumab) [24], Fluorouracyl VP® (5-fluorouracyl) [121], Xeloda® (kapecytabina) [122], Cisplatin Teva® (cisplatyna) [123]. **Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków oraz możliwość ich dostosowania do potrzeb pacjentów.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

W badaniu klinicznym stanowiącym podstawę niniejszej analizy (badanie o akronimie ToGA) **oceniano istotne klinicznie punkty końcowe** m. in.: czas przeżycia całkowitego (główny, pierwszorzędowy punkt końcowy badania), czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas do wystąpienia progresji choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie (ogółem, całkowita, częściowa), stabilizacja choroby, progresja choroby, wskaźnik kontroli choroby, prawdopodobieństwo ukończenia badania, niepowodzenie leczenia, ryzyko zgonu czy jakość życia. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania: poszczególnych działań niepożądanych, w tym ciężkich i poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych czy zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Należy również podkreślić, że okres obserwacji (okres mierzony do momentu zgonu, utraty z okresu obserwacji lub zakończenia badania), dla którego przedstawiono wyniki w ramach badania o akronimie ToGA był stosunkowo długi - wyniki podane w referencji [1], [12], [14] odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej – 17,1 miesięcy; wyniki podane w referencji [11] odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej – 25,4 miesięcy.

Przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie ToGA analiza wykazała, że **podanie trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną związane jest z istotną statystycznie korzyścią w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego** [główny punkt końcowy badania], **szczególnie w subpopulacji pacjentów IHC3+ lub IHC2+/FISH+ oraz chorych z przerzutowym stadium zaawansowania choroby, jak również istotnie statystycznie przedłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów IHC3+ lub IHC2+/FISH+** (populacja docelowazgodna:ze wskazaniem z ChPL Herceptin®-[24] oraz z kryteriami włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134]).

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ponadto, wyniki bezpośredniego porównania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w populacji ogólnej (w której 76% osób to pacjenci wykazujący nadekspresję HER2 określaną jako IHC3+ lub IHC2+/FISH+) chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej wykazują, iż jest on statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny w porównaniu do komparatora. Wyniki badania o akronimie ToGA dla populacji ogólnej potwierdziły istotne statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie czasu: przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania], przeżycia wolnego od progresji choroby, do wystąpienia progresji choroby, trwania odpowiedzi na leczenie; zwiększenie m.in. prawdopodobieństwa wystąpienia: odpowiedzi na leczenie (ogółem), częściowej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby oraz zmniejszenie m.in. ryzyka wystąpienia progresji choroby w grupie badanej (otrzymującej trastuzumab + 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna) względem grupy kontrolnej. Ponadto, **dodanie produktu leczniczego Herceptin® do chemioterapii nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów.**

Warto pamiętać, że choroba nowotworowa ma bardzo różne oblicza, przebieg kliniczny i rokowanie, które jest uzależnione m.in. od: typu nowotworu, jego lokalizacji, czasu wykrycia, sposobu leczenia. Już samo podejrzenie rozpoznania nowotworu wywołuje bardzo silny lęk, poczucie zagrożenia i niepewność chorego. Należy mieć też na uwadze, że diagnoza medyczna w przypadku choroby nowotworowej, jej przebieg i leczenie mają olbrzymi wpływ nie tylko na pacjenta, lecz także na całą jego rodzinę [131]. Choroba, zwłaszcza przewlekła, może mieć zatem znaczący wpływ na oceniany poziom jakości życia.

Celem leczenia onkologicznego oraz profilaktyki nowotworowej jest wydłużenie czasu przeżycia i poprawa jakości życia chorego. Najczęściej jednak wyniki leczenia onkologicznego są oceniane w kategoriach czasu przeżycia. Jakość życia jest również stosunkowo często oceniana, jednak interpretacja wyników w tym zakresie w odniesieniu do śmiertelności jest trudna. Należy jednak pamiętać, że ocena jakości życia jest o tyle ważna, że dla różnych metod leczenia przeżycie może być podobne, zastosowane leczenie może wydłużyć czas przeżycia, ale może mieć również poważne skutki w postaci wystąpienia działań niepożądanych, a jednocześnie zastosowane leczenie może nie wpłynąć na przeżycie, ale może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów [145].

W badaniu o akronimie ToGA nie przedstawiono wyników statystycznej oceny jakości życia pacjentów (co niewątpliwie stanowi pewne ograniczenie tego badania). Na podstawie informacji przedstawionych w referencji [6] (Sato i wsp. 2010) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnej różnicy

odnośnie wpływu leczenia pacjentów na ogólną jakość życia, podobnie nie obserwowano różnic w odniesieniu do poszczególnych aspektów ocenianych w kwestionariuszach (QLQ-C30 wersja 3 oraz QLQ-STO22). Odsetek tzw. *compliance* był wysoki - w obu ramionach około 90% badanych stosowało się do zaleceń lekarskich [6] (Satoh i wsp. 2010). Wyniki analizy Q-TWIST (tj. czas bez objawów choroby i ubocznych skutków leczenia z uwzględnieniem jakości życia) potwierdziły, że **dodanie trastuzumabu do schematu chemioterapeutycznego przyczynia się do poprawy całkowitego czasu przeżycia bez negatywnego wpływu na jakość życia oraz bezpieczeństwa chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego** [5] (Chungi wsp. 2010). Poprawa jakości życia jaką obserwowano podczas zastosowanego leczenia w obydwu grupach badania ToGA wynika najprawdopodobniej z łagodzeniem przez przyjmowaną terapię objawów związanych z rakiem żołądka do których należą między innymi: ból, wymioty czy niedokrwistość [52] (NICE 2010).

Wyniki badania ToGA wskazują również, iż dodanie trastuzumabu do schematu chemioterapeutycznego nie prowadziło do pogorszenia profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną m.in. w zakresie ryzyka wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki leku lub przerwania leczenia, działań niepożądanych prowadzących do zgonu, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu oraz zdecydowanej większości poszczególnych działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, jak i w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Ponadto, nie wykazano również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie działań niepożądanych o charakterze kardiotoxyczności (zaburzenia serca, zdarzenia sercowe, zdarzenia sercowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia); wyjątek stanowi ryzyko wystąpienia zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), które było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częstsze w grupie otrzymującej trastuzumab w połączeniu z chemioterapią [1]-[12]. Warto jednak zaznaczyć, że częstość występowania sercowych zdarzeń niepożądanych w badaniu o akronimie ToGA była niska. Należy również podkreślić, iż w badaniu uczestniczyła nieznaczna liczba pacjentów (po 1% w każdej z grup) otrzymująca wcześniej antracykliny, w przypadku których ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności jest wyższe. Kardiotoxyczność indukowana trastuzumabem nie jest zależna od sumarycznej dawki preparatu. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji wnioskuje się, że zaburzenia frakcji serca związane z podawaniem trastuzumabu nie mają tła immunologicznego, nie są też konsekwencją procesów zachodzących poza sercem, jak również wynikiem wyłączenia modyfikacji procesów uszkodzenia komórek mięśnia sercowego przez antracykliny, jednak zablokowanie HER2 podwyższa wrażliwość komórek mięśnia sercowego na toksyczność antracyklin [39] (Łacko i wsp. 2001).

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Jak już wspomniano powyższe wyniki są zgodne z wynikami i wnioskami zidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych oraz raportów HTA) [42]-[56]. Na szczególną uwagę zasługuje opracowanie [42] (Wagner i wsp. 2010), będące przeglądem systematycznym *Cochrane Collaboration*. Autorzy podkreślają, że wszyscy chorzy na zaawansowanego raka żołądka powinni być przebadani w kierunku określenia nadekspresji receptora HER2, w celu dobrania najbardziej optymalnej metody leczenia. Według Autorów przeglądu, w przypadku pacjentów z nadekspresją receptora HER2 wskazane jest zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z najczęściej stosowaną chemioterapią opartą na schematach zawierających fluoropirymidyny i cisplatynę. W przypadku pacjentów, u których stwierdza się brak nadekspresji receptora HER2 wskazuje się na leczenie z zastosowaniem chemioterapii 2. lub 3.-lekowej, zawierającej 5-fluorouracyl, cisplatynę i/ lub bez antracykliny, lub skojarzonej z docetakselem [42] (Wagner i wsp. 2010).

Skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej potwierdzają również wyniki i wnioski zuwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne)** [16]-[18] (badanie o akronimie HerMES), [19] (Shitara i wsp. 2012). Ponadto, jak wykazano w badaniu o akronimie HerMES [16]-[18] połączenie trastuzumabu z różnymi schematami chemioterapii (w tym również z chemioterapią według schematu: 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna) okazało się bezpieczne i skuteczne w ramach powszechnej praktyki klinicznej leczenia przerzutowego raka żołądka.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa (patrz rozdział 7. niniejszego opracowania) przeprowadzona w oparciu o raporty o działaniach niepożądanych oraz inne doniesienia naukowe [24]-[41], potwierdziła, że trastuzumab jest dobrze tolerowany przez stosujących go pacjentów. Działania niepożądane występujące po jego podaniu mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagają przerwania leczenia. Warto zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa trastuzumabu jest dobrze poznany (głównie na podstawie badań klinicznych dotyczących jego zastosowania w raku piersi), w związku z czym jego stosowanie niezwiązane jest z występowaniem niespodziewanych działań niepożądanych. Do najcięższych i (lub) najczęstszych działań niepożądanych, które są zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Herceptin® zaliczyć można: kardiotoxycyżność, reakcje związane z wlewem, toksycyżność hematologiczną (w szczególności neutropenię) i zdarzenia związane z układem oddechowym. Jednakże większość pacjentów z objawami kardiologicznymi, którzy odnieśli kliniczne korzyści z leczenia produktem leczniczym Herceptin® kontynuowało leczenie bez dodatkowych zaburzeń kardiologicznych [24] (ChPL Herceptin®), [33]-[34] (FDA 2010).

Na podstawie informacji z przeanalizowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) oraz opinii ekspertów wynika, że jedyną (jak do tej pory) rekomendowaną metodą leczenia systemowego chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej jest zastosowanie trójlekowego schematu chemioterapii: **trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna** (opinia Prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego [124], [125], Polskie Towarzystwo Onkologiczne [126], *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland*, *British Society of Gastroenterology*, *British Association of Surgical Oncology* [127], *Spanish Society of Medical Oncology* [128], *National Comprehensive Cancer Network* [129], *National Cancer Institute* [130], *Cancer Care Ontario* [44], *European Society for Medical Oncology* [132], *Alberta Health Services* [135], [136]). Inne trójlekowe schematy leczenia takie jak DCF, EOX, ECF, PELF są zalecane w przypadku pacjentów z populacji ogólnej (szerszej) z rakiem żołądka.

Warto również zwrócić uwagę, iż istotnym problemem jest brak możliwości porównania efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna z innymi np. trójlekowymi schematami leczenia. Problem ten został również podkreślony w raporcie NICE [52]. W ramach raportu NICE podkreślono trudności wynikające z braku możliwości wiarygodnego porównania zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią względem innych trójlekowych schematów leczenia (np. EOX, ECF, ECX) będących standardem postępowania w ramach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii. Utrudnienia te wynikają z faktu, iż badanie o akronimie ToGA jest jak do tej pory jedynym badaniem klinicznym, bezpośrednio odnoszącym się do zarejestrowanej dla trastuzumabu populacji chorych – osób z HER2-dodatnim rakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Pozostałe trójlekowe schematy leczenia są oceniane w szerszej, ogólnej populacji chorych z rakiem żołądka [52], zatem populacji nieadekwatnej względem tej będącą przedmiotem wniosku refundacyjnego. Warto jednak zaznaczyć, że **NICE** na podstawie wyników analizy przedstawionej w ramach raportu [52] **wydał pozytywną opinię dotyczącą finansowania trastuzumabu**.

Warto również podkreślić, że w badaniu rejestracyjnym (badanie o akronimie ToGA) dla trastuzumabu (stanowiącym podstawę niniejszej analizy klinicznej), w którym podawano go w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w analizowanej populacji chorych, grupę kontrolną stanowiło podanie wyłącznie chemioterapii bez trastuzumabu (5-fluorouracyl i cisplatyna lub kapecytabina i cisplatyna) [1] (Bang i wsp. 2010). Tym samym jedynie zastosowanie chemioterapii według schematu 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna (stanowiącego standard postępowania w polskiej praktyce klinicznej) zostało ocenione w analizowanej populacji chorych

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



(zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem dla trastuzumabu [24] i będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego).

świetle opinii ekspertów klinicznych oraz wytycznych praktyki klinicznej wybór ten został uznany przez Analityka AOTM za zasadny [147].

Warto również przytoczyć opinie ekspertów ankietowanych przez AOTM na potrzeby opracowania analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) [124], które wykazały, że finansowanie ze środków publicznych trastuzumabu (podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną) w analizowanym wskazaniu jest uzasadnione (na podstawie wyników badania rejestracyjnego o akronimie ToGA, stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej), **że względu na:**

- znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w przypadku chorych z nadekspresją HER2,
- znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku chorych z nadekspresją HER2,
- znamienne zwiększenie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w przypadku całej populacji chorych w badaniu,
- brak znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna vs grupa kontrolna: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna) w zakresie częstości występowania działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia) [124].

Ponadto, w opinii obu ankietowanych ekspertów klinicznych

analizowana technologia wnioskowana zapobiega przedwczesnemu zgonowi[124].

Podsumowując, trastuzumab w połączeniu z chemioterapią stanowi korzystną opcję terapeutyczną u chorych z nadekspresją receptora HER2 cierpiących na zaawansowanego raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, prowadząc do poprawy parametrów z zakresu skuteczności, bez jednoczesnego pogorszenia profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii. Największe korzyści z zastosowania trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią odnosi populacja pacjentów z nadekspresją HER2 określaną jako IHC3+ lub IHC2+/FISH+ jak również pacjenci z przerzutowym stadium choroby (czyli chorzy odpowiadający populacji docelowej zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla trastuzumabu [24] oraz spełniający kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134]).

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej (również uwzględnione, zidentyfikowane opracowania (badania) wtórne uwzględniają wyniki badania o akronimie ToGA, stanowiącego podstawę niniejszej analizy).

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- wnioski z analizy oparto przede wszystkim na wynikach 1. randomizowanego badania klinicznego (badanie o akronimie ToGA w zakresie populacji ogólnej oraz subpopulacji w nim uwzględnionych; badanie rejestracyjne), w którym populacja biorąca udział była stosunkowo duża (584 pacjentów); warto również zaznaczyć, że badanie o akronimie ToGA jest jedynym (na chwilę obecną) badaniem klinicznym, bezpośrednio odnoszącym się do zarejestrowanej dla trastuzumabu populacji chorych – osób z HER2-dodatnim rakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego; w związku z powyższym na chwilę obecną nie możliwe jest przeprowadzenie porównania bezpośredniego trastuzumabu podawanego z chemioterapią z innym trójlekowym schematem leczenia; należy jednak zaznaczyć, że komparator wybrany dla trastuzumabu w ramach przeprowadzonego porównania odpowiada warunkom obowiązującym w polskiej praktyce klinicznej,
- odnalezienie tylko jednego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną, uniemożliwiło przeprowadzenie porównania uzyskanych wyników z wynikami otrzymanymi w innych próbach klinicznych; niemożliwe było zatem przeprowadzenie meta-analizy wyników, w celu zwiększenia ich wiarygodności,
- brak dostępu do szczegółowych danych dotyczących subpopulacji pacjentów z IHC3+ lub IHC2+/FISH+ (w analizie przedstawiono wyniki 2. punktów końcowych dla powyższej subpopulacji – czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby) oraz subpopulacji z chorobą w stadium przerzutowym (w analizie przedstawiono wyniki 1. punktu końcowego dla powyższej subpopulacji – czasu przeżycia całkowitego); należy jednocześnie zaznaczyć, że czas przeżycia całkowitego stanowi główny punkt badania o akronimie ToGA, a tym samym pierwszorzędowy punkt końcowy – istotny z klinicznego punktu widzenia, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę stosowania analizowanej technologii wnioskowanej nad komparatorem w populacji docelowej,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie o akronimie ToGA:

- przeprowadzone bez zamaskowania próby (badanie otwarte), przez co wiarygodność wewnętrzna danych może być niższa; Autorzy badania o akronimie ToGA [1] (Bang i wsp. 2010) podkreślają jednak, że taki projekt badania był możliwy do przyjęcia ze względów etycznych, w związku z uwzględnieniem w badaniu osób ciężkochorych, jak również ze względu na fakt, iż miało to niewielki wpływ na główny punkt końcowy badania (czas przeżycia całkowitego); ponadto, że względów etycznych w onkologii nie stosuje się prawie w ogóle zamaskowania próby,
- brak stratyfikacji pacjentów w badaniu w zależności od regionu geograficznego/ pochodzenia pacjentów biorących udział w badaniu, gdyż inne czynniki stratyfikujące zostały uznane za bardziej istotne klinicznie w momencie projektowania badania [1] (Bang i wsp. 2010),
- większość pacjentów włączonych do badania stanowili chorzy pochodzenia azjatyckiego (ponad 50% osób w każdej z grup), z kolei drugą grupą pod względem liczebności byli chorzy pochodzenia kaukaskiego (ponad 30% w każdej z grup); należy jednak zaznaczyć (co podkreślono również w opracowaniu NICE [52]), że przedstawione subanalizy w poszczególnych populacjach potwierdzają uzyskanie porównywalnej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (główny punkt końcowy badania),
- stopień ekspresji receptora HER2 u pacjentów zakwalifikowanych do badania analizowano metodą immunohistochemiczną (IHC) oraz metodami hybrydyzacji *in situ* (FISH) [1] (Bang i wsp. 2010), [11] (raport z badania z 2010 roku dostarczony przez Zamawiającego – date on file); pacjenci, u których wystąpiła wysoka nadekspresja HER2 byli określani jako: IHC2+/ FISH+ oraz IHC3+ (IHC3+/ FISH+, IHC3+/ FISH-, IHC3+/ FISH brak wyniku) i stanowili ogółem zdecydowaną większość chorych włączonych do badania o akronimie ToGA 76% (446/584) w porównaniu do niewielkiego odsetka pacjentów określanych jako IHC 0/FISH+ oraz IHC 1+/FISH+ - 22% (131/584). Ponadto, 1% pacjentów (7/584) zostało sklasyfikowanych jako IHC brak wyniku/ FISH [11] (raport z badania z 2010 roku dostarczony przez Zamawiającego – date on file),
- uwzględniono niewielki odsetek pacjentów, u których nie wystąpiła nadekspresja HER2 (22%) – IHC0/FISH+ oraz IHC1+/FISH+; należy mieć jednak na uwadze (co podkreślają Autorzy badania o akronimie ToGA [1] (Bang i wsp. 2010)), że w czasie rozpoczynania badania nie zostały ustalone jeszcze najbardziej odpowiednie procedury testowania nadekspresji HER2 w raku żołądka, w związku z czym kryteria zaproponowane przez Hofmann i wsp. [147] zostały dopracowane w fazie skreningowej, jednakże nie miało to ostatecznie wpływu na wyniki w zakresie skuteczności we wnioskowanej populacji,
- w ramach badania o akronimie ToGA uwzględniono pacjentów z przerzutowym i miejscowo zaawansowanym stadium choroby; w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ włączani mają być pacjenci z rakiem żołądka z przerzutami [134]; należy jednak

zaznaczyć, że w każdej z analizowanych grup chorzy z miejscowym zaawansowaniem choroby stanowili niewielki odsetek (po 3% w każdej z grup; ogółem 20/584),

- brak przeprowadzenia niezależnej oceny odpowiedzi na leczenie, która mogłaby zwiększyć wiarygodność analiz dotyczących odsetka odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od progresji choroby; ostatecznie jednak, jak podkreślają Autorzy badania ToGA [1] (Bang i wsp. 2010) jej brak nie miał wpływu na główny punkt końcowy badania (czas przeżycia całkowitego),
- brak statystycznej analizy jakości życia pacjentów w porównywanych grupach biorących udział w badaniu o akronimie ToGA,
- charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością (uzyskało 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad).

Badanie o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne):

- badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej [16]-[18], [19],[36], [37],
- badanie retrospektywne [19],
- badanie opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych lub danych ze strony rejestrów klinicznych (brak publikacji pełnotekstowych) [16]-[18], [19],[37],
- badania, w których brała udział niewielka liczba osób (poniżej 100) [36], [37].
- uwzględniono pacjentów, u których stosowano również inne niż analizowany schematy leczenia [16]-[18], [36], [37], lub nie podano dokładnie jaki schemat oprócz trastuzumabu był stosowany [19].

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Analiza wyników badania o akronimie ToGA (badanie rejestracyjne), umożliwiającą bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z [redacted]

[redacted]
[redacted]
potwierdziła istotnie statystycznie ($p<0,05$) wydłużenie czasu przeżycia całkowitego [1] (Bang i wsp. 2010) i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [12] (raport z badania z 2009 roku dostarczony przez Zamawiającego – *date on file*), [24] (ChPL Herceptin®) oraz u osób z **nowotworem dającym przerzuty** [1] (Bang i wsp. 2010) potwierdziła istotnie statystycznie ($p<0,05$) wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Na podstawie uzyskanych wyników **można zatem zaobserwować istotną korzyść z zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią szczególnie w subpopulacji pacjentów IHC3+ oraz IHC2+/FISH+ i chorych z przerzutowym stadiem zaawansowania choroby** (populacja docelowa zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym [24] oraz odpowiadająca kryteriom włączenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [134]), prowadzącą do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (wyniki zaznaczone w tabeli poniżej kolorem szarym).

Tabela 17. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyną lub kapecytabina + cisplatyną względem podania samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej (subpopulacje badania o akronimie ToGA wyodrębnione na podstawie stopnia ekspresji HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby).

Rodzaj subpopulacji	Ref.	HR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Czas przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania] – subpopulacje wyodrębnione z populacji ogólnej				
IHC0/FISH+ *	[1]	0,92 [0,48; 1,76]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
IHC1+/FISH+ *		1,24 [0,70; 2,20]	p>0,05	
IHC2+/FISH+ *		0,75 [0,51; 1,11]	p>0,05	
IHC3+/FISH+ *		0,58 [0,41; 0,81]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
IHC3+/FISH- *		0,83 [0,20; 3,38]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
IHC0/+1/FISH+ **		1,07 [0,70; 1,62]	p>0,05	
IHC2+/FISH+ lub IHC3+ **	[1]	0,65 [0,51; 0,83]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
IHC3+ **	[52]	0,57 [0,41; 0,79]	p<0,05	
Choroba miejscowo zaawansowana	[1]	1,20 [0,29; 4,97]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Choroba przerzutowa		0,73 [0,59; 0,90]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby				
IHC3+ lub IHC2+/FISH+	[12], [24]	0,64 [0,51; 0,79]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.

*Wstępnie planowana analiza wyników. ** Analiza *post-hoc*. ^ Skorygowana wartość parametru HR, uwzględniająca nierównowagę pomiędzy charakterystykami wyjściowymi pacjentów w analizowanych grupach w subpopulacji z IHC3+.

B. Ponadto, analiza przeprowadzona w populacji ogólnej badania o akronimie ToGA²⁷ wykazała, że zastosowanie trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej wydłuża: czas przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania], czas wolny od progresji choroby, czas do wystąpienia progresji choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie; zwiększa m.in. prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi na leczenie (ogółem), częściowej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby, ukończenia >6 cykli terapii oraz zmniejsza m.in. ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie badanej (otrzymującej trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyną lub kapecytabiną + cisplatyną) względem grupy kontrolnej (podanie samej chemioterapii według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyną lub kapecytabina + cisplatyną) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej. Potwierdzono również, że dodanie trastuzumabu do chemioterapii dwulekowej przyczynia się do poprawy całkowitego czasu przeżycia bez negatywnego wpływu na jakość życia.

Tabela 18. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyną lub kapecytabiną + cisplatyną względem podania samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej (populacja ogólna badania o akronimie ToGA).

Punkt końcowy	HR/RB/RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Czas przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania]	HR=0,74 [0,60; 0,91]	p=0,0046	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	HR=0,71 [0,59; 0,85] HR=0,71 [0,59; 0,86]^	p=0,0002 p=0,0004^	
Czas do wystąpienia progresji choroby	HR=0,70 [0,58; 0,85] HR=0,69 [0,57; 0,84]^	p=0,0003	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	HR=0,54 [0,40; 0,73] HR=0,53 [0,39; 0,73]^	p<0,0001	
Odpowiedź na leczenie	RB=1,37 [1,13; 1,68] OR=1,70 [1,22; 2,38]^^	p<0,05 p=0,0017^^	
Całkowita odpowiedź na leczenie	RB=2,25 [0,97; 5,27]^ OR=2,33[0,94; 5,74]^	p>0,05 p=0,0599^^	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Częściowa odpowiedź na leczenie	RB=1,30 [1,05; 1,62] OR=1,52[1,09; 2,14]^^	p<0,05 p=0,0145^^	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
Stabilna choroba	RB=0,91 [0,72; 1,14]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

²⁷Pacjenci, u których wykazano nadekspresję/ amplifikację HER2 określani byli jako: IHC3+ lub IHC2+/FISH+ i stanowili ogółem 76% populacji biorącej udział w badaniu o akronimie ToGA.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	HR/RB/RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Progresja choroby	RR=0,65 [0,44; 0,96]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
Progresja choroby (ogółem)	RR=0,96 [0,89; 1,03]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Niepowodzenie leczenia*	RR=0,98 [0,91; 1,05]	p>0,05	
Kontrola choroby	RB=1,14 [1,03; 1,26]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
Ryzyko zgonu **	RR=0,91 [0,79; 1,03]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Ryzyko zgonu ogółem	RR=0,97 [0,88; 1,06]	p>0,05	
Ukończenie >6 cykli terapii	RB=4,85 [3,53; 6,75]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie	RR=0,99 [0,91; 1,08]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Jakość życia	Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnej różnicy odnośnie wpływu leczenia na ogólną jakość życia, a także w odniesieniu do poszczególnych aspektów ocenianych w kwestionariuszach. W obu ramionach około 90% badanych stosowało się do zaleceń [6]. Ponadto, wyniki analizy Q-TWIST potwierdziły, że dodanie trastuzumabu przyczynia się do poprawy całkowitego czasu przeżycia bez negatywnego wpływu na jakość życia oraz bezpieczeństwo chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego [5].		

* Konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu u osób, u których wystąpiła progresja choroby. ** W większości przypadków związane z chorobą podstawową. ^ Wyniki przy uwzględnieniu stratyfikacji: stopnia zaawansowania choroby (miejscowa vs przerzutowa), pierwotnego umiejscowienia nowotworu (żołądek vs połączenie żołądkowo-przełykowe), mierzalności nowotworu (mierzalny vs niemierzalny), stopnia sprawności ECGO (0-1 vs 2) oraz zastosowanego schematu zawierającego fluoropirymidynę (5-fluorouracyl vs kapecytabina). ^^ Wartości podane w publikacji referencyjnej [1].

Dodanie produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) do chemioterapii nie wiązało się z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii. Nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną m.in. w zakresie ryzyka wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki leku lub przerwania leczenia, działań niepożądanych prowadzących do zgonu w ciągu 60-ciu dni, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu oraz zdecydowanej większości poszczególnych działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, jak i w 3/4 stopniu nasilenia. Ponadto, nie wykazano również istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie działań niepożądanych o charakterze kardiotoxyczności (zaburzenia serca, zdarzenia sercowe, zdarzenia sercowe w 3/4 stopniu nasilenia); wyjątek stanowi ryzyko wystąpienia zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), które było istotnie statystycznie (p<0,05) częstsze w grupie otrzymującej trastuzumab w połączeniu z chemioterapią [1]-[12].

Tabela 19. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyną lub kapecytabina + cisplatyną względem podania samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej (populacja ogólna badania o akronimie ToGA).

Punkt końcowy	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	RR=0,73 [0,48; 1,12][1] RR=0,77 [0,48; 1,12][11]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.	
Działania niepożądane (ogółem)	RR=1,01 [0,99; 1,04][1] RR=1,02 [1,00; 1,04][11]	p>0,05		
Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia	RR=1,00 [0,90; 1,12][1] RR=1,03 [0,93; 1,14][11]	p>0,05		
Ciężkie działania niepożądane	RR=1,16 [0,90; 1,48] [1]	p>0,05	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.	
	RR=1,29 [1,02; 1,64] [11]	p<0,05		
Ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu	RR=1,20 [0,67; 2,20][11]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.	
Działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia	RR=1,02 [0,95; 1,10][1] RR=1,04 [0,96; 1,12][11]	p>0,05		
Działania niepożądane prowadzące do śmierci w ciągu 60-ciu dni	RR=0,74 [0,39; 1,40][1]	p>0,05		
Działania niepożądanych prowadzących do zgonu	RR=1,55 [0,82; 2,94][11]	p>0,05		
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do śmierci	RR=3,29 [0,99; 11,00][1], [11]	p>0,05		
Zaburzenia serca	RR=0,49 [0,06; 3,75][1]	p>0,05		
Zdarzenia sercowe	RR=0,93 [0,49; 1,75][1], [11]	p>0,05		
Co najmniej 1 zdarzenie sercowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia	RR=0,44 [0,14; 1,33][1] RR=0,55 [0,19; 1,54] [11]	p>0,05		
Zaburzenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	RR=4,34 [1,10; 17,34][1] RR=5,52 [1,43; 21,63][11]	p<0,05		Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.
Poszczególne działania niepożądane				
Biegunka - bez względu na stopień nasilenia	RR=1,34 [1,06; 1,71][1]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem trastuzumabu.	
Biegunka w 3. lub 4. stopniu nasilenia	RR=2,42 [1,24; 4,74][1]	p<0,05		
Dreszcze - bez względu	Peto OR=7,88[3,42; 18,13][1]	p<0,05		

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
na stopień nasilenia			
Dysfagia – bez względu na stopień nasilenia	RR=2,06 [1,04; 4,11][11]	p<0,05	
Gorączka - bez względu na stopień nasilenia	RR=1,48 [1,01; 2,18][1] RR=1,48 [1,02; 2,16][11]	p<0,05	
Zapalenie jamy ustnej - bez względu na stopień nasilenia	RR=1,65 [1,18; 2,32][1]	p<0,05	
Utrata masy ciała - bez względu na stopień nasilenia	RR=1,70 [1,20; 2,43][1]	p<0,05	
Dysfagia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	RR=6,90 [1,12; 42,89][1]	p<0,05	
Zapalenie błony śluzowej - bez względu na stopień nasilenia	RR=2,03 [1,19; 3,46][1]	p<0,05	
Zapalenie nosogardzieli - bez względu na stopień nasilenia	RR=2,15 [1,25; 3,71][1]	p<0,05	
Ryzyko wystąpienia:			Komentarz
<p>zaburzeń serca [1]; działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia takich jak - wzrost masy ciała, niestrawność, postępująca niewydolność nerek, nefrotoksyczność, obrzęk, obrzęk obwodowy, łysienie, zaburzenia pigmentacji skóry, wysypka, zawroty głowy, neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy, czkawka, kaszel, krwawienie z nosa, zapalenie górnych dróg oddechowych, bezsenność, ból pleców; działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia takich jak - gorączka, ostra niewydolność nerek, krwotok w przewodzie pokarmowym, hiponatremia, hipoalbuminemia, hipokalcemia, zatorowość płucna, wstrząs septyczny, kandydoza jamy ustnej, zapalenie płuc, zapalenie dróg oddechowych, udar mózgu, letarg, zaburzenia świadomości, hiperbilirubinemia, zakrzepica żył głębokich, leukopenia, pancytopenia; działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia takich jak - ból w nadbrzuszu, spadek klirensu kreatyniny; ciężkich działań niepożądanych takich jak - wymioty, nudności, krwotok w przewodzie pokarmowym, ból brzucha, gorączka, zmęczenie, zgon z powodu zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zapalenie błony śluzowej, odwodnienie, jadłowstręt, wstrząs septyczny, zapalenie dróg oddechowych, zatorowość płucna, udar mózgu, ostra niewydolność nerek, gorączka w przebiegu neutropenii, anemia, neutropenia, pancytopenia [11]; dreszczy w 3. lub 4. stopniu nasilenia [1]; działań niepożądanych prowadzących do zgonu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia ogółem, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu, zdarzeń sercowych; działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - zapalenia jamy ustnej, utraty masy ciała, zapalenia błony śluzowej, zapalenia nosogardzieli, co najmniej jednego zdarzenia sercowego w 3. lub 4. stopniu nasilenia, działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - nudności, wymiotów, zmęczenia, zaparcie, astenii, bólu brzucha, hipokaliemii, odwodnienia, duszności, neutropenii, gorączki w przebiegu neutropenii, anemii, trombocytopenii, jadłowstrętu, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, niewydolności nerek [1], [11].</p>			Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Okres obserwacji, dla którego podano wyniki w referencji [1]: mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy; w referencji [11]: mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 miesięcy.

C. Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne) [16]-[18], [19] stanowią potwierdzenie wyników z zakresu skuteczności klinicznej oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanej populacji chorych.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o referencje [24] (ChPL), [25] (streszczenie EPAR), [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34] (raporty FDA), [35] (raport Health Canada), [36], [37] (badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy) [38], [39], [40], [41] (opracowania wtórne) potwierdza akceptowalny profil bezpieczeństwa trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią. Działania niepożądane występujące po jego podaniu mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagają przerwania leczenia. Warto również podkreślić, że profil bezpieczeństwa trastuzumabu jest dobrze poznany zatem jego stosowanie nie wiąże się z wystąpieniem niespodziewanych działań niepożądanych.

E. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56] są zgodne z wnioskami wypływającymi z niniejszej analizy. Autorzy uwzględnionych opracowań wtórnych w swoich publikacjach opierają się głównie na wynikach badania klinicznego o akronimie ToGA, stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej.

F. Podsumowując, jak wykazano w badaniu o akronimie ToGA, **podawanie trastuzumabu istotnie statystycznie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej, jak również nie pogarsza istotnie jakości życia i profilu bezpieczeństwa u chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.**

Warto zaznaczyć, że w raku żołądka, ekspresja receptora HER2 jest uznawana za jeden z czynników wpływających na gorsze rokowanie pacjentów [58], [76]. Potwierdzono, że **chorzy m.in. na raka żołądka, u których występuje nadekspresja HER2, wykazują się znacząco gorszym przeżyciem** w porównaniu do chorych nowotworem z HER2-ujemnym [133]. Dlatego, wykazanie istotnego statystycznie wydłużenia m.in. czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w związku ze stosowaniem trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu daje możliwość dla takich pacjentów do zastosowania skutecznego i bezpiecznego leczenia. [REDACTED]

Na uwagę zasługuje również fakt, że jedyną (jak do tej pory) rekomendowaną metodą leczenia systemowego chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



choroby rozsiaanej jest zastosowanie trójlekowego schematu chemioterapii: **trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna** (opinia Prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego [124], [125], Polskie Towarzystwo Onkologiczne [126], *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland*, *British Society of Gastroenterology*, *British Association of Surgical Oncology* [127], *Spanish Society of Medical Oncology* [128], *National Comprehensive Cancer Network* [129], *National Cancer Institute* [130], *Cancer Care Ontario* [44], *European Society for Medical Oncology* [132], *Alberta Health Services* [135], [136]).

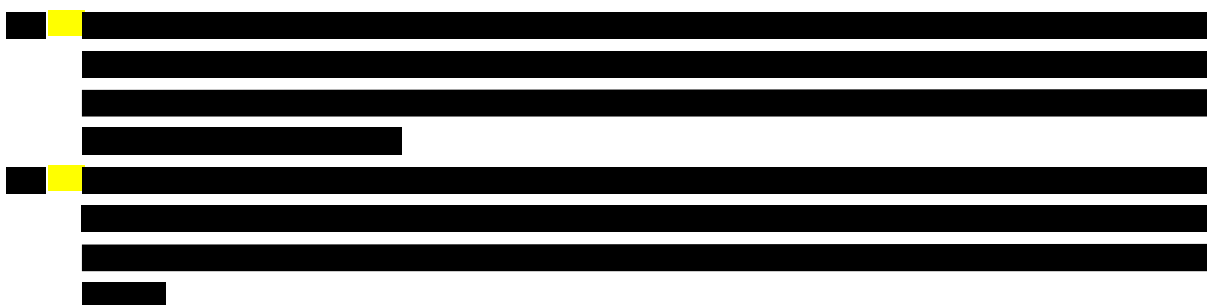
Co istotne również, zasadność finansowania trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w analizowanym wskazaniu była już oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. **Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM rekomendują finansowanie środków publicznych trastuzumabu** (produkt leczniczy Herceptin®) podawanego w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną we wskazaniu rak żołądka w ramach programu terapeutycznego, który aktualnie nazywany jest programem lekowym NFZ (na podstawie stanowiska Rady Konsultacyjnej przy AOTM nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [116] oraz rekomendacji Prezesa AOTM nr 84/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [117]).

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Badanie o akronimie ToGA

- [1] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A i wsp. 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. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
- [2] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01041404>, (stan na: maj 2013 rok).
- [3] <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO18255> (protokół), <http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=BO18255> (wyniki), (stan na: maj 2013 rok).
- [4] Van Cutsem E, Kang Y, Chung H i wsp. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:18s,(suppl. abstr LBA4509).
- [5] Chung HC, Bang Y, Van Cutsem E i wsp. (Q)-TWIST analysis of trastuzumab plus fluoropyrimidine/cisplatin (T-XP/FP) versus XP/FP alone as first-line therapy for advanced HER2-positive gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:7s, (suppl. abstr 4048).
- [6] Satoh T, Leon J, Lopez RI i wsp. Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium.
- [7] Bang Y, Chung H, Sawaki A i wsp. HER2-positivity rates in advanced gastric cancer (GC): Results from a large international phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2008 May 20; 26: (suppl. abstr 4526).
- [8] Yang J, Wang Y, Zhao H i wsp. Combination of exposure-response and case-control analyses in regulatory decision making. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: (suppl. abstr 4087).
- [9] Lordick F, Van Cutsem E, Rüschoff J i wsp. Exploratory biomarker assessment in the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: (suppl. abstr e21029).
- [10] Bang Y, Kang Y, Chung H i wsp. Trastuzumab with chemotherapy in untreated her2-positive advanced or metastatic gastric cancer: efficacy results from the toga trial [Abstract O-0015]. *Annals of Oncology* 2009; 20(suppl 7):11.



Subanaliza badania o akronimie ToGA (populacja pochodzenia azjatyckiego – Japończycy)

- [13] Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y i wsp. The use of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced or metastatic gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: (suppl 4. abstr 102).
- [14] Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y i wsp. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer* 2012 Jul;15(3):313-22.
- [15] Satoh T, Omuro Y, Sasaki Y i wsp. Pharmacokinetic analysis of capecitabine and cisplatin in combination with trastuzumab in Japanese patients with advanced HER2-positive gastric cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2012 Apr;69(4):949-55.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



B. Badania o niższej wiarygodności

Badanie bez grupy kontrolnej (prospektywne)

- [16] Hegewisch-Becker S, Moorahrend E, Kröning H i wsp. Trastuzumab (TRA) in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (MGC): Findings from the German noninterventional observational study HerMES. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: (suppl. abstr 4065).
- [17] Clinical Practice Surveillance of the Use of Herceptin in Patients With HER2-positive Advanced Adenocarcinoma of the Stomach or Gastro-esophageal Junction (GEJ) (HERMES). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01220934>, (stan na: maj 2013 rok).
- [18] <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML22834>, (stan na: maj 2013 rok).

Badanie bez grupy kontrolnej (retrospektywne)

- [19] Shitara K, Yatabe Y, Sugano M i wsp. Survival of patients with HER2-positive gastric cancer with introduction of trastuzumab. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (suppl 4. abstr 128).

C. Badania nieopublikowane

- [20] An Open-label, Multicentre Phase IV Study of Trastuzumab in Combination With the Standard Therapy (as Per Routine Clinical Practice) as First-line Therapy in Patients With HER2 Positive Metastatic Gastric Cancer. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260194>, (stan na: maj 2013 rok).
- [21] <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML25477>, (stan na: maj 2013 rok).
- [22] HELOISE Study: A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With Cisplatin/Capecitabine Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Metastatic Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01450696>, (stan na: maj 2013 rok).
- [23] <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO27798>, (stan na: maj 2013 rok).

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [24] Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji).
- [25] Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000278/WC500049819.pdf, (stan na: maj 2013 rok).

FDA

- [26] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm151512.htm>, (stan na: maj 2013 rok).
- [27] <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM164627.pdf>, (stan na: maj 2013 rok).
- [28] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm173223.htm>, (stan na: maj 2013 rok).
- [29] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm176128.htm>, (stan na: maj 2013 rok).
- [30] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm176126.htm>, (stan na: maj 2013 rok).
- [31] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm106665.htm>, (stan na: maj 2013 rok).

- [32] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm125289.htm>, (stan na: maj 2013 rok).
- [33] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5256lbl.pdf, (stan na: maj 2013 rok).
- [34] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf, (stan na: maj 2013 rok).

Health Canada

- [35] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2009/herceptin_pc-cp-eng.pdf, (stan na: maj 2013 rok).

Inne doniesienia naukowe

Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia

- [36] Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F i wsp. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2011 Mar;13(3):179-84.
- [37] Cortés-Funes H, Rivera F, Alés I i wsp. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 15: (abstr 4613), 18.

Opracowania wtórne

- [38] Meza-Junco J, Aut HM, Sawyer MB. Trastuzumab for gastric cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2009; 9(12): 1543-51.
- [39] Łacko A, Matkowski R, Gisterek I, Dryl J. Działania niepożądane molekularnego leczenia celowanego. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2006; 15(4):723–31.
- [40] Gianni L. Tolerability in patients receiving trastuzumab with or without chemotherapy. *Annals of Oncology* 2001; 12: suppl.1, s63-s68.
- [41] Tu CM, Chu KM, Yang SP i wsp. Trastuzumab (Herceptin)-associated cardiomyopathy presented as new onset of complete left bundle-branch block mimicking acute coronary syndrome: a case report and literature review. *American Journal of Emergency Medicine* 2009 Sep;27(7):903.e1-3.

E. Opracowania (badania) wtórne

Przeglady systematyczne

- [42] Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W i wsp. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Mar; 17(3):CD004064.
- [43] Wagner AD, Wedding U. Advances in the pharmacological treatment of gastro-oesophageal cancer. *Drugs and Aging* 2009 26(8):627-46.
- [44] Mackenzie M, Spithoff K, Jonker D i wsp. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline. *Current Oncology* 2011 Aug; 18(4):e202-e209.
- [45] Croxtall JD, McKeage K. Trastuzumab: in HER2-positive metastatic gastric cancer. *Drugs* 2010 Dec 3;70(17):2259-67.
- [46] Cervantes A, Roda D, Tarazona N i wsp. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2013 Feb;39(1):60-7.
- [47] Delaunoit T. Latest developments and emerging treatment options in the management of stomach cancer. *Cancer Management and Research* 2011; 3(1): 257-66.
- [48] Leo S, Accettura C, Gnoni A i wsp. Systemic treatment of gastrointestinal cancer in elderly patients. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2013 44(1): 22-32.
- [49] Yoong J, Michael M, Leong T. Targeted therapies for gastric cancer: current status. *Drugs* 2011 Jul 30;71(11):1367-84.
- [50] Okines A, Cunningham D, Chau I. Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2011 Apr 5;8(8):492-503.
- [51] Zagouri F, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Pectasides D. Molecularly targeted therapies in unresectable-metastatic gastric cancer: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2011 Dec;37(8):599-610.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Raporty HTA

- [52] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. London 2010.
- [53] Norman G, Rice S, Spackman E i wsp. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. Health Technology Assessment 2011 May; 15(suppl. 1):33-42.
- [54] Schott G. Trastuzumab (Herceptin) in addition to standard chemotherapy as first-line therapy for advanced gastric cancer. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology No. 12. 2010
- [55] National Horizon Scanning Centre (NHSC). Trastuzumab (Herceptin) for gastric cancer - metastatic HER2 positive, first line: horizon scanning technology briefing. Birmingham 2007.
- [56] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500074921.pdf, (stan na: maj 2013 rok).

F. Publikacje wtórne opisujące badanie o akronimie ToGA

- [57] Schulte K. Trastuzumab plus Chemotherapie bei metastasierendem Magenkarzinom. Der Gastroenterologe 2010 Nov; 5(6): 540-41.
- [58] Jørgensen JT. Targeted HER2 Treatment in Advanced Gastric Cancer. Oncology 2010;78(1):26–33.
- [59] Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J i wsp. Clinical Cancer Advances 2009: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening — A Report From the American Society of Clinical Oncology. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.26.6171>, (stan na: maj 2013 rok).
- [60] Bang YJ. Advances in the management of HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. Journal of Clinical Gastroenterology 2012 Sep;46(8):637-48.
- [61] Höhler T, Rüschoff J, Ridwelski K i wsp. HER2 testing and targeted therapy in advanced gastric cancer. Onkologie 2010; 33(suppl 4):26-30.

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [62] Inui T, Asakawa A, Morita Y i wsp. HER-2 overexpression and targeted treatment by trastuzumab in a very old patient with gastric cancer. Journal of Internal Medicine 2006 Nov;260(5):484-87.
- [63] Rech J. A pilot study of trastuzumab monotherapy in patients who progressed while on chemotherapy for metastatic or locally advanced HER-2-positive gastric cancer. Annals of Oncology 2006; 17(suppl 9): ix314.
- [64] Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM i wsp. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. Cochrane Database Systematic Reviews 2012 Aug; 15(8):CD007566.
- [65] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg powder for concentrate for solution for infusion. Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2012.
- [66] The Lancet Oncology. New hope for advanced gastric cancer. The Lancet Oncology 2010; 11(3): 211.
- [67] Smyth EC, Cunningham D. Targeted therapy for gastric cancer. Current Treatment Options in Oncology 2012 Sep;13(3):377-89.
- [68] Bang Y, Chung H, Xu J i wsp. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. Journal of Clinical Oncology 2009; 27(suppl. abstr 4556):15s.
- [69] Hede K. Gastric cancer: trastuzumab trial results spur search for other targets. Journal of the National Cancer Institute 2009 Oct 7;101(19):1306-07.
- [70] Wang J, Saukel GW, Garberoglio CA i wsp. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab-containing regimen in gastric cancer: a case report. Journal of Hematology and Oncology 2010 Sep 9;3:31.

- [71] Croxtall JD, McKeage K. Trastuzumab in HER2-positive metastatic gastric cancer: profile report. *BioDrugs* 2011 Aug 1;25(4):257-59.
- [72] Hubbard JM, Grothey A, Sargent DJ. Systemic Therapy for Elderly Patients with Gastrointestinal Cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2011; 5:89–99.
- [73] Yeo W. Systemic therapy for advanced gastric cancer. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists* 2010; 13(3 suppl.): 25-28.
- [74] Scartozzi M, Galizia E, Verdecchia L i wsp. Chemotherapy for advanced gastric cancer: Across the years for a standard of care. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2007; 8(6): 797-808.
- [75] Rebischung C, Barnoud R, Stéfani Li wsp. The effectiveness of trastuzumab (Herceptin) combined with chemotherapy for gastric carcinoma with overexpression of the c-erbB-2 protein. *Gastric Cancer* 2005;8(4):249-52.
- [76] Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H i wsp. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 795–805.
- [77] Kim SY, Hwang Phill K, Yu Jung Ki wsp. Trastuzumab inhibits the growth of human gastric cancer cell lines with HER2 amplification synergistically with cisplatin. *International Journal of Oncology* 2008; 32: 89-95.
- [78] Bouché O, Penault-Llorca F. HER2 and gastric cancer: A novel therapeutic target for trastuzumab. *Bulletin du Cancer* 2010; 97(12): 1429-40.
- [79] Vecchione L, Orditura M, Ciardiello F i wsp. Novel investigational drugs for gastric cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2009; 18(7): 945-55.
- [80] De Vita F, Giuliani F, Silvestris N i wsp. Current status of targeted therapies in advanced gastric cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2012 Apr; 16(suppl 2):29-34.
- [81] Kaur A, Dasanu CA. Targeting the HER2 pathway for the therapy of lower esophageal and gastric adenocarcinoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2011 Nov;12(16):2493-503.
- [82] Pasini F, Fraccon AP, DE Manzoni G. The role of chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Anticancer Research* 2011 Oct;31(10):3543-54.
- [83] Choi JH, Han HS, Lee HC i wsp. Positive response to trastuzumab in a case of HER2-overexpressing metastatic gastric cancer that presented as severe thrombocytopenia. *Onkologie* 2011;34(11):621-24.
- [84] Geldart T, Astras G. Isolated CNS relapse in human epidermal growth factor receptor 2-positive esophagogastric cancer: effective treatment with trastuzumab after failure of surgery and radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2011 Aug 10;29(23):e664-5.
- [85] Scartozzi M, Bittoni A, Pistelli M i wsp. Toward molecularly selected chemotherapy for advanced gastric cancer: state of the art and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews* 2009 Aug;35(5):451-62.
- [86] Almhanna K, Meredith KL, Hoffe SE i wsp. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 in esophageal cancer. *Cancer Control Journal* 2013 Apr;20(2):111-16.
- [87] Dragovich T, Campen C. Anti-EGFR-Targeted Therapy for Esophageal and Gastric Cancers: An Evolving Concept. *Journal of Oncology* 2009;2009:804108.
- [88] Tabernero J, Macarulla T, Ramos FJ, Baselga J. Novel targeted therapies in the treatment of gastric and esophageal cancer. *Annals of Oncology* 2005 Nov;16(11):1740-48.
- [89] CidonEU, Ellis SG, Inam Y i wsp. Molecular Targeted Agents for Gastric Cancer: A Step Forward Towards Personalized Therapy. *Cancers* 2013;5(1): 64-91.
- [90] Liu L, Wu N, Li J. Novel targeted agents for gastric cancer. *Journal of Hematology and Oncology* 2012 Jun 18;5:31.
- [91] Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Current Opinion in Oncology* 2009 Jul;21(4):381-85.
- [92] Becker JC, Muller-Tidow C, Serve H i wsp. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy. *World Journal of Gastroenterology* 2006 Jun 7;12(21):3297-305.
- [93] Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology* 2008 Sep;19(9):1523-29.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [94] Boku N. Perspectives for personalization in chemotherapy of advanced gastric cancer. *Discovery Medicine* 2010 Feb;9(45):84-89.
- [95] Bittoni A, Maccaroni E, Scartozzi Mi wsp. Chemotherapy for locally advanced and metastatic gastric cancer: state of the art and future perspectives. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2010 Apr;14(4):309-14.
- [96] Roukos DH. Trastuzumab and beyond: sequencing cancer genomes and predicting molecular networks. *Pharmacogenomics Journal* 2011 Apr;11(2):81-92.
- [97] Reddy D, Wainberg ZA. Targeted therapies for metastatic esophagogastric cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2011 Mar;12(1):46-60.
- [98] Lorenzen S, Lordick F. How will human epidermal growth factor receptor 2-neu data impact clinical management of gastric cancer? *Current Opinion in Oncology* 2011 Jul;23(4):396-402.
- [99] Higuchi K, Tanabe S, Azuma Mi wsp. Future perspectives for the development of chemotherapy for advanced gastric cancer: Japanese and global status. *Pathobiology* 2011;78(6):334-42.
- [100] Tew WP, Kelsen DP, Ilson DH. Targeted therapies for esophageal cancer. *Oncologist* 2005 Sep;10(8):590-601.
- [101] Jiang Y. Impact of genetic targets on cancer therapy in esophagogastric cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2013;779:55-65.
- [102] Norguet E, Dahan L, Seitz JF. Targeting esophageal and gastric cancers with monoclonal antibodies. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2012;12(15):1678-82.
- [103] Hayashi Y, Blum MA, Ajani JA. Advanced gastroesophageal carcinoma: an update on the current therapeutic landscape. *Onkologie* 2012;35(4):204-09.
- [104] Stern HM. Improving treatment of HER2-positive cancers: opportunities and challenges. *Science Translational Medicine* 2012 Mar 28;4(127):127rv2.
- [105] Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in gastric cancer. *Advances in Anatomic Pathology* 2011 Jan;18(1):53-59.
- [106] Asaoka Y, Ikenoue T, Koike K. New targeted therapies for gastric cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2011 May;20(5):595-604.
- [107] Pentheroudakis G, Stoyianni A. Incorporation of targeted agents in the management of patients with advanced gastric cancer. *Current Medicinal Chemistry* 2011;18(11):1629-39.
- [108] Fornaro L, Lucchesi M, Caparello Ci wsp. Anti-HER agents in gastric cancer: from bench to bedside. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2011 Jun 7;8(7):369-83.
- [109] Moehler M, Schwarz S, Wagner AD. Esophagogastric cancer: integration of targeted therapies into systemic chemotherapy. *Current Cancer Drug Targets* 2011 Jul;11(6):681-87.
- [110] Koltz BR, Hicks DG, Whitney-Miller CL. HER2 testing in gastric and esophageal adenocarcinoma: new diagnostic challenges arising from new therapeutic options. *Biotechnic and Histochemistry* 2012 Jan;87(1):40-45.
- [111] Hicks DG, Whitney-Miller C. HER2 testing in gastric and gastroesophageal junction cancers: a new therapeutic target and diagnostic challenge. *Applied immunohistochemistry and molecular morphology* 2011 Dec;19(6):506-08.
- [112] Homs MY, Voest EE, Siersema PD. Emerging drugs for esophageal cancer. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2009 Jun;14(2):329-39.

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [113] Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (stan na: maj 2013 rok).
- [114] Wytuczne Cochrane Collaboration, www.cochrane-handbook.org, (stan na: maj 2013 rok).
- [115] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

- specjalnego przeznaczenia żywniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [116] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka”; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-100-2011-rak_zoladka/Stanowisko_RK_AOTM_100_2011_Herceptin.pdf, (stan na: maj 2013 rok).
- [117] Rekomendacja nr 84/ 2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka”; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-100-2011-rak_zoladka/RP_84_2011_herceptyna_zoladek.pdf, (stan na: maj 2013 rok).
- [118] <http://ccg.cochrane.org/non-randomised-controlled-study-nrs-designs>, (stan na: maj 2013 rok).
- [119] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna 2008.
- [120] Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza problemu decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.
- [121] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracyl VP® (5-fluorouracyl).
- [122] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina).
- [123] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin Teva® (cisplatin).
- [124] Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu raka żołądka. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-1, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-100-2011-rak_zoladka/OT_431-1.pdf, (stan na: maj 2013 rok).
- [125] Opinia Prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego.
- [126] Potemski P, Polkowski W, Bujko K i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 roku: Nowotwory układu pokarmowego – nowotwory żołądka, http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego.pdf, (stan na: maj 2013 rok).
- [127] Allum WH, Blazebay JM, Griffin SM i wsp. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2011 Nov;60(11):1449-72.
- [128] Rivera F, Grávalos C, García-Carbonero R. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric adenocarcinoma. Clinical and Translational Oncology 2012 Jul;14(7):528-35.
- [129] National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Gastric Cancer Version 2.2012.
- [130] National Cancer Institute (NCI), <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional/page9>, (stan na: maj 2013 rok).
- [131] Wysokiński M, Fidecki W, Korzeniowska M, Wrońska I. Jakość życia pacjentów w podeszłym wieku z nowotworem przewodu pokarmowego hospitalizowanych w oddziale chirurgii ogólnej. Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2012; 2:72-77.
- [132] Okines A, Verheij M, Allum W i wsp. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010 May; 21(suppl 5):v50-54.
- [133] Rakos DH. Targeting Gastric Cancer with Trastuzumab: New Clinical Practice and Innovation Developments to overcome Resistance. Annals of Surgical Oncology 2010; 17(1): 14–17.
- [134] Program lekowy NFZ Trastuzumab 2013 [Materiał dostarczony przez Zamawiającego].
- [135] Alberta Health Services (AHS): <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>, (stan na: maj 2013 rok).
- [136] Alberta Health Services (AHS): <http://www.albertahealthservices.ca/ps-1025651-drug-benefit-list.pdf>, (stan na: maj 2013 r.).

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [137] Welnicka-Jaśkiewicz M. Rak żołądka, nieoperacyjne metody leczenia. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011; 3(1):36-45.
- [138] Jezierski KG. Rak żołądka – leczenie ukierunkowane molekularnie. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011; 7(5): 258–63.
- [139] Ochendusko S. Nowe perspektywy w leczeniu systemowym raka żołądka. *Nowotwory Journal of Oncology* 2008;58(2):160–66.
- [140] <http://gastrologia.mp.pl/choroby/zoladek/show.html?id=50796>, (stan na: maj 2013 rok).
- [141] De Vita F, Giuliani F, Silvestris N i wsp. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target. *Cancer Treatment Reviews* 2010 Nov; 36(suppl 3):11-15.
- [142] ONKONET: http://www.onkonet.pl/dp_npp_rakzoladka.html, (stan na: maj 2013 rok).
- [143] Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica* 2009.
- [144] Haute Autorité de Santé (HAS): HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, 16 février 2011; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/herceptin_ct_9411.pdf, (stan na: maj 2013 rok).
- [145] Tai P, Yu E, Kurian J. Q-TWiST i jakość życia pacjentów onkologicznych. *Nowotwory Journal of Oncology* 2010; 60(2):101-08.
- [146] Hofmann M, Stoss O, Shi D i wsp. Assessment of a HER2 scoringsystem for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*, 2008; 52: 797–805.
- [147] http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/023/AWA/023_AWA_OT-4352-1_Teysuno_rak_zoladka%202013.05.16.pdf, (stan na: maj 2013 rok).

13. SPIS TABELI, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo], dotyczących stosowania trastuzumabu w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej.	30
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ToGA i jego subanalizach włączonych do niniejszej analizy klinicznej.	33
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (mediana czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna; subpopulacje pacjentów analizowane w badaniu o akronimie ToGA w zależności od stopnia ekspresji receptora HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby.	38
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna; populacja ogólna badania o akronimie ToGA.	39
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna; populacja ogólna badania o akronimie ToGA.	40
Tabela 6. Średni czas przebywania (w miesiącach) w każdym ze stanów zdrowotnych; populacja ogólna badania o akronimie ToGA.	42
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (mediana czasu przeżycia całkowitego) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna); subpopulacje pacjentów analizowanych w badaniu o akronimie ToGA.	43
Tabela 8. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna); populacja ogólna badania o akronimie ToGA.	46
Tabela 9. Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia związane z zastosowanym leczeniem.	56
Tabela 10. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia związane z zastosowanym leczeniem.	57
Tabela 11. Wystąpienie co najmniej 1. działania niepożądanego (bez względu na stopień nasilenia) w grupie badanej leczonej trastuzumabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna; populacja ogólna badania o akronimie ToGA.	57
Tabela 12. Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w fundamentalnych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu [24].	60
Tabela 13. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności niespełniających kryteriów włączenia do analizy (badania bez grupy kontrolnej: [36], [37]).	68
Tabela 14. Częstość występowania zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory serca w zależności od rodzaju chemioterapii podawanej z trastuzumabem [38].	68
Tabela 15. Częstość występowania zdarzeń kardiologicznych w 4. stopniu nasilenia w zależności od sposobu podania trastuzumabu[39].	70
Tabela 16. Poszczególne działania niepożądane występujące po podaniu trastuzumabu [40].	70
Tabela 17. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyną lub kapecytabina + cisplatyną względem podania samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej (subpopulacje badania o akronimie ToGA wyodrębnione na podstawie stopnia ekspresji HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby).	89
Tabela 18. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyną lub kapecytabina + cisplatyną względem podania samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej (populacja ogólna badania o akronimie ToGA).	90
Tabela 19. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyną lub kapecytabina + cisplatyną względem podania samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej (populacja ogólna badania o akronimie ToGA).	92
Tabela 20. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej.	107

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 21. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2013 rok).....	108
Tabela 22. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2013 rok).....	110
Tabela 23. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.	115
Tabela 24. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego o akronimie ToGA (populacja ogólna) i jego subanalizy (subpopulacja azjatycka – Japończycy).	116
Tabela 25. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badań klinicznych o akronimie ToGA (populacja ogólna) oraz jego subanalizy (subpopulacja azjatycka – Japończycy).	118
Tabela 26. Charakterystyki badań o niższej wiarygodności (obserwacyjnych) włączonych do niniejszej analizy klinicznej.....	119
Tabela 27. Charakterystyki populacji włączonych do badań klinicznych o niższej wiarygodności (obserwacyjnych) uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.	122
Tabela 28. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu [20]-[23].	123
Tabela 29. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności (badania bez grupy kontrolnej: [16]-[19]:).....	126
Tabela 30. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.....	127
Tabela 31. Skuteczność kliniczna trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii według schematu: kapecytabina + cisplatyna; subpopulacja azjatycka – Japończycy – badania o akronimie ToGA.....	134
Tabela 32. Czas przeżycia całkowitego w zależności od rodzaju czynnika stratyfikującego; subpopulacja azjatycka (Japończycy) badania o akronimie ToGA.	135
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu kapecytabina + cisplatyna względem braku leczenia z zastosowaniem trastuzumabu (rozumianego jako podanie samej chemioterapii według schematu kapecytabina + cisplatyna; subpopulacja azjatycka – Japończycy – badania o akronimie ToGA.....	136
Tabela 34. Ocena w skali Jadad dla badania o akronimie ToGA [1]-[12] (oraz subanalizy opisane w referencjach [1], [11]-[12]; [13]-[15]).	140
Tabela 35. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	141
Tabela 36. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego (o akronimie ToGA) dotyczącego zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podania samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.	142
Tabela 37. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	143
Tabela 38. Opis arkusza skali Jadad.....	143
Tabela 39. Opis skali GRADE.	143
Tabela 40. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	144
Tabela 41. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	144
Tabela 42. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	144

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.

Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna [REDACTED]

[REDACTED] w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [113] i *Cochrane Collaboration* [114] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [115]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

[REDACTED]

[REDACTED]

Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 18.03.-06.05.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. Warto zaznaczyć, że w przypadku interwencji wnioskowanej ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla trastuzumabu.

Tabela 20. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(Gastric cancer OR gastric cancers OR gastric carcinoma OR gastric carcinomas OR gastric tumor OR gastric tumors OR gastric neoplasm OR gastric neoplasms OR gastric adenocarcinoma OR gastric adenocarcinomas OR stomach cancer OR stomach cancers OR stomach carcinoma OR stomach carcinomas OR stomach tumor OR stomach tumors OR stomach neoplasm OR stomach neoplasms OR stomach adenocarcinoma OR stomach adenocarcinomas OR cancer of stomach)</i> AND <i>(metastatic OR advanced)</i> Nie zastosowano ograniczeń w zakresie subpopulacji (HER2 dodatnia) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.
AND	
Interwencja wnioskowana (trastuzumab)	<i>(Trastuzumab OR Herceptin OR Hoffman-La Roche brand of trastuzumab OR Roche brand of trastuzumab OR Genentech brand of trastuzumab)</i>
AND	
Komparator (technologia opojonalna)	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: nie stosowano limitów.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 21. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochranedla zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2013 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik			
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³	
				Opracowania wtórne #	Badania pierwotne ##
Problem zdrowotny (populacja)					
#1	<i>(Gastric cancer OR gastric cancers) ^{1,3} gastric AND ('cancer'/exp OR cancer) OR gastric AND ('cancers'/exp OR cancers)²</i>	93767	85 908	430	1 952
#2	<i>(Gastric carcinoma OR gastric carcinomas) ^{1,3} gastric AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma) OR gastric AND ('cancers'/exp OR cancers)²</i>	40042	6 049	148	508
#3	<i>(Gastric tumor OR gastric tumors) ^{1,3} gastric AND ('tumor'/exp OR tumor) OR gastric AND ('tumors' OR tumors)²</i>	89856	14 448	207	527
#4	<i>(Gastric neoplasm OR gastric neoplasms) ^{1,3} gastric AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm) OR gastric AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms)²</i>	90717	85 733	262	1 301
#5	<i>(Gastric adenocarcinoma OR gastric adenocarcinomas) ^{1,3} gastric AND ('adenocarcinoma'/exp OR adenocarcinoma) OR gastric AND ('adenocarcinomas' OR adenocarcinomas)²</i>	24840	2 892	83	365
#6	<i>(Stomach cancer OR stomach cancers) ^{1,3} 'stomach'/exp OR stomach AND ('cancer'/exp OR cancer) OR 'stomach'/exp OR stomach AND ('cancers'/exp OR cancers)²</i>	84007	208 958	373	1 598
#7	<i>(Stomach carcinoma OR stomach carcinomas) ^{1,3} 'stomach'/exp OR stomach AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma) OR 'stomach'/exp OR stomach AND ('carcinomas' OR carcinomas)²</i>	34128	8 220	127	441
#8	<i>(Stomach tumor OR stomach tumors) ^{1,3} 'stomach'/exp OR stomach AND ('tumor'/exp OR tumor) OR 'stomach'/exp OR stomach AND ('tumors' OR tumors)²</i>	83313	34 516	199	497
#9	<i>(Stomach neoplasm OR stomach neoplasms) ^{1,3} 'stomach'/exp OR stomach AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm) OR 'stomach'/exp OR stomach AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms)²</i>	80975	208 714	287	1 388
#10	<i>(Stomach adenocarcinoma OR stomach adenocarcinomas) ^{1,3} 'stomach'/exp OR stomach AND ('adenocarcinoma'/exp OR adenocarcinoma) OR 'stomach'/exp OR stomach AND ('adenocarcinomas' OR adenocarcinomas)²</i>	21441	3 565	80	366
#11	<i>(Cancer of stomach) ^{1,3} 'cancer'/exp OR cancer AND of AND ('stomach'/exp OR stomach)²</i>	83849	222 715	373	1 598
#12	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 ^{1,2,3}</i>	106613	232 616	659	2 670
#13	<i>(metastatic OR advanced) ^{1,2,3}</i>	899904	594 981	4 381	24 545
#14	#12 AND #13 ^{1,2,3}	19238	44 952	296	816
Interwencja wnioskowana (trastuzumab)					
#15	<i>(Trastuzumab) ^{1,3} 'trastuzumab'/exp OR trastuzumab²</i>	5289	19 649	90	197
#16	<i>(Herceptin) ^{1,3} 'herceptin'/exp OR herceptin²</i>	5616	19 219	35	65
#17	<i>(Hoffman-La Roche brand of trastuzumab OR Roche brand of trastuzumab OR Genentech brand of</i>	5289	4	0	0

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik			
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³	
				Opracowania wtórne #	Badania pierwotne ##
	<i>trastuzumab)</i> ^{1,3} <i>'hoffman la' AND roche AND brand AND of AND</i> <i>(trastuzumab/exp OR trastuzumab) OR roche AND brand</i> <i>AND of AND (trastuzumab/exp OR trastuzumab) OR</i> <i>genentech AND brand AND of AND (trastuzumab/exp OR</i> <i>trastuzumab)</i> ²				
#18	#15 OR #16 OR #17 ^{1,2,3}	5616	19 813	97	217
Razem (opracowania wtórne)					
#19	#14 AND #18	155	1 805	8	-
#20	#19*	52	64	-	-
#21	#20^	50	64	-	-
Razem (pierwotne badania kliniczne)					
#22	#14 AND #18	155	1 805	-	4
#23	#22**	33	219	-	-
#24	#23^	29	219	-	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; # przeszukane bazy w przypadku opracowań (badań) wtórnych: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; ## przeszukane bazy w przypadku pierwotnych badań klinicznych: Cochrane Central Register of Controlled Trials; #, ## Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne (przeglądy systematyczne, raporty HTA) dotyczące zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Zidentyfikowano również pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące trastuzumab podawany w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w analizowanym wskazaniu, jak również badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne) spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 22. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej (data ostatniego wyszukiwania: 06.05.2013 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	7
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	#1	<i>Trastuzumab + filtry dotyczące tematu wybrane ręcznie (Gastrointestinal Cancers)</i>	75
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	8
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	231
European Society for Medical Oncology (ESMO)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	4
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	72
Health Canada (HC)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab)</i>	16
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	21
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	16
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	16
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	2
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab)</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	0
Trip Database	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	67
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab)</i>	26
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>(Herceptin OR trastuzumab) AND (gastric OR stomach)</i>	36
www.rocche-trials.com	#1	<i>(Trastuzumab)</i>	167

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

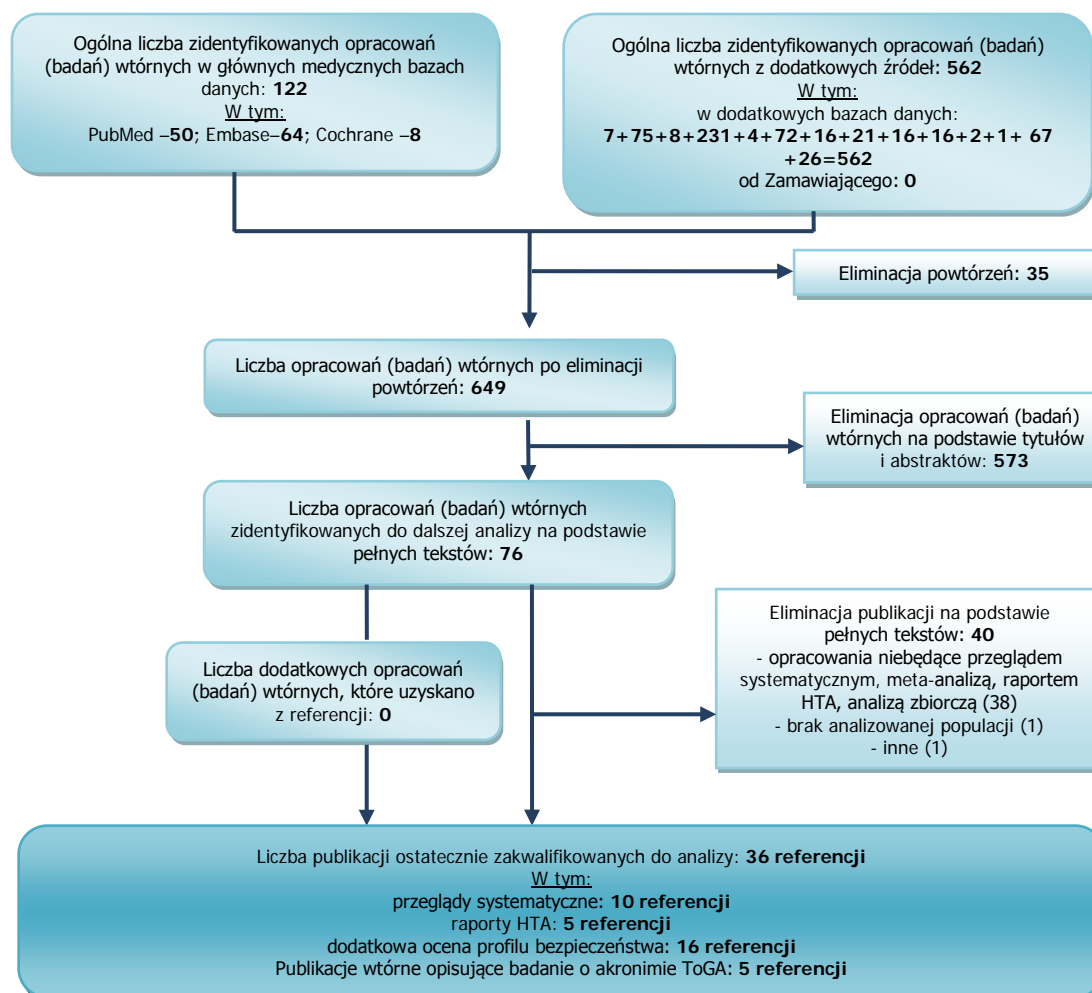


Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3. głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej.

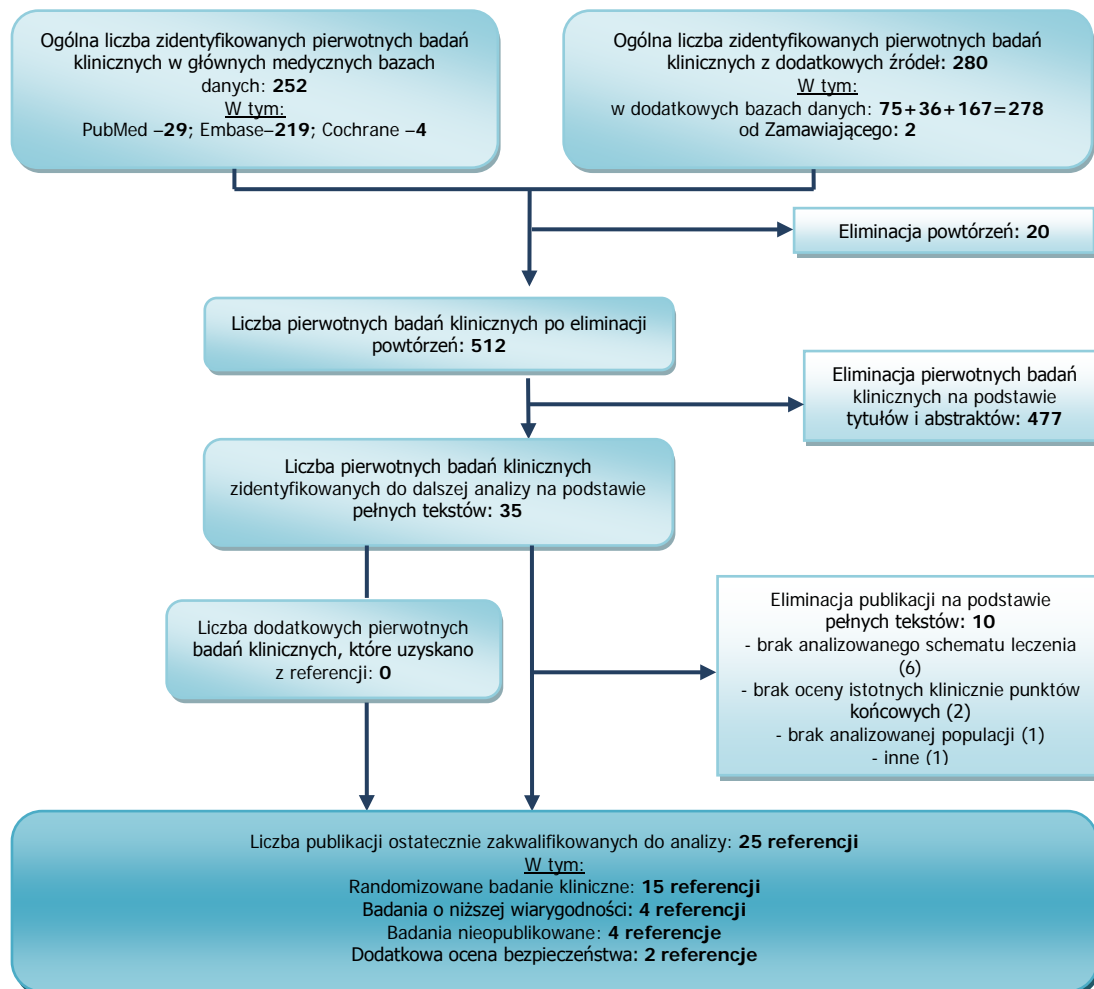
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 36 opracowań (badań) wtórnych:

- 10 przeglądów systematycznych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48],[49], [50], [51],
- 5 raportów HTA [52], [53], [54], [55], [56],
- 16 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [24], streszczenie EPAR [25], raporty FDA [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33],[34] raport Health Canada [35], opracowania wtórne [38], [39], [40], [41])
- 5 referencji wtórnych opisujących badanie o akronimie ToGA [57], [58], [59], [60], [61].

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej w 3. głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 8 pierwotnych badań klinicznych:

- 1. randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna względem braku leczenia z zastosowaniem trastuzumabu (rozumianego jako zastosowanie samej chemioterapii według schematów: 5-

fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna) - [1]-[12] (populacja ogólna), [1] oraz [11]-[12] (subpopulacje wyodrębnione na podstawie czynników stratyfikujących), [13]-[15] (subpopulacja azjatycka – Japończycy),

- 3 badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne) dotyczących efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej [16]-[18], badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej [19]),
- 2 badania nieopublikowane [20]-[21], [22]-[23],
- 2 badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne) uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (badania prospektywne bez grupy kontrolnej [36], [37]).

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których trastuzumab podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - jako inną niż pierwsza linia leczenia,
 - w połączeniu z innymi lekami niż chemioterapia według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna,
 - jako monoterapię,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających występowanie nadekspresji lub amplifikacji HER2 w analizowanym wskazaniu,
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 23. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Brak analizowanej populacji	[64] Mishra SI i wsp. 2012, [65] AWMSC 2012.
Artykuły poglądowe	[66] The Lancet Oncology 2010, [67] Smyth EC i wsp. 2012, [69] Hede K 2009, [71] Croxtall JD i wsp. 2011, [72] Hubbard JM i wsp. 2011, [73] Yeo W i wsp. 2010, [74] Scartozzi M i wsp. 2007, [78] Bouché O 2010, [79] Vecchione L i wsp. 2009, [80] De Vita F i wsp. 2012, [81] Kaur A i wsp. 2011, [82] Pasini F i wsp. 2011, [86] Almhanna K i wsp. 2013, [87] Dragovich T i wsp. 2009, [88] Tabernero J i wsp. 2005, [89] Cidon EU I i wsp. 2013, [90] Liu L i wsp. 2012, [91] Wagner AD i wsp. 2009, [92] Becker JC i wsp. 2006, [93] Gravalos C i wsp. 2008, [94] Boku N 2010, [95] Bittoni A i wsp. 2010, [96] Roukos DH 2011, [97] Reddy D i wsp. 2011, [98] Lorenzen S i wsp. 2011, [99] Higuchi K i wsp. 2011, [100] Tew WP i wsp. 2005, [101] Jiang Y 2013, [102] Norguet E i wsp. 2012, [103] Hayashi Y i wsp. 2012, [104] Stern HM 2012, [105] Albarello L i wsp. 2011, [106] Asaoka Y i wsp. 2011, [107] Pentheroudakis G i wsp. 2011, [108] Fornaro L i wsp. 2011, [109] Moehler M i wsp. 2011, [110] Koltz BR i wsp. 2012, [111] Hicks DG i wsp. 2011, [112] Homs MY i wsp. 2009.
Inne	[68] Bang Y i wsp. 2009 (abstrakt konferencyjny dotyczący wstępowania statusu HER2 dodatniego u pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie ToGA [1]-[15]), [85] Scartozzi i wsp. 2009 (publikacja została określona jako przegląd systematyczny, ostatecznie nie podano w niej jednak żadnych kryteriów włączenia i wykluczenia badań w niej omawianych co wzbudza wątpliwość czy jest to przegląd systematyczny).
Brak analizowanego schematu leczenia	[62] Inui i wsp. 2006 (trastuzumab + terapia jonowa), [63] Rech 2010 (trastuzumab w monoterapii, jako II linia leczenia), [70] Wang J i wsp. 2010 (trastuzumab + oksaliplatyna + docetaksel + kapecytabina), [75] Rebischung C i wsp. 2005 (trastuzumab + oksaliplatyna, dodatkowo inna linia leczenia), [83] Choi JH i wsp. 2011 (trastuzumab podawany w monoterapii; opis przypadku), [84] Geldart T i wsp. 2001 (terapia kolejnej linii, opis przypadku).
Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych	[76] Fujimoto-Ouchi K i wsp. 2007 (badanie przeprowadzone na myszach oraz 9. ludzkich próbkach), [77] Kim SY i wsp. 2008 (dodatkowo innych schemat leczenia: trastuzumab + cisplatyna + oksaliplatyna).

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz charakterystyki pozostałych substancji (5-fluorouracyl, kapecytabina, cisplatyna) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [120].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 24. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego o akronimie ToGA (populacja ogólna) i jego subanalizy (subpopulacja azjatycka – Japończycy).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[1]-[12] Badanie o akronimie ToGA (populacja ogólna)	Wieloośrodkowe (122 ośrodki kliniczne w 24 państwach w przypadku populacji ogólnej w tym 16 ośrodków klinicznych w Japonii), randomizowane, badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone bez zamaskowania próby, grupy równoległe, typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: wrzesień 2005 – grudzień 2008. Sponsor: F. Hoffmann-La Roche. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, u których wykazano nadekspresję HER2 określaną jako IHC3+ lub FISH+. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: trastuzumab + kapecytabina lub 5-fluorouracyl + cisplatyna, N=298 (populacja ITT), N=294 (populacja analizowana). Grupa kontrolna: kapecytabina lub 5-fluorouracyl + cisplatyna, N=296 (populacja ITT), N=290 (populacja analizowana). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: trastuzumab podawany we wlewie dożylnym, dawka początkowa 8 mg/kg podawana 1. dnia cyklu, następnie podawano 6 mg/kg, co 3 tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby, nadmiernej toksyczności leczenia lub wycofania zgody pacjenta; kapecytabina (1 000 mg/m ²) podawana doustnie, 2 razy dziennie, przez 14 dni, co 3 tygodnie, przez 6 cykli; 5-fluorouracyl (800 mg/m ² /dzień) podawany w ciągłym wlewie dożylnym, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (1.-5. dzień każdego cyklu); cisplatyna (80 mg/m ²) podawana w postaci 2-godzinnej wlewu, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (1. dzień każdego cyklu). Grupa kontrolna: kapecytabina	<u>Okres leczenia:</u> do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub wycofania zgodny na udział w badaniu. <u>Okres obserwacji:</u> do momentu zgonu, utraty z okresu obserwacji lub zakończenia badania. Wyniki podane w referencji [1], [14] odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej – 17,1 miesięcy; wyniki podane w referencji [11] odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w grupie badanej wyniosła 27,7 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 25,4 miesięcy.	Grupa badana: 4 osoby (1,4%). Grupa kontrolna: 6 osób (2,1%). Łącznie: 10 osób (1,7%).	- czas przeżycia całkowitego (<u>główny punkt końcowy badania</u>), - czas przeżycia wolnego od progresji choroby, - czas do wystąpienia progresji choroby, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - odpowiedź na leczenie, - całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, - stabilizacja choroby, - progresja choroby, - wskaźnik kontroli choroby, - niepowodzenie leczenia (konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu w związku z wystąpieniem progresji choroby) - zgon, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, pacjenci niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego, - komórki guza nowotworowego wykazujące nadekspresję receptorów HER2, - mierzalna lub niemierzalna choroba, - stan sprawności ogólnej wynoszący 0, 1 lub 2 według klasyfikacji ECOG, - prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych, - kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 roku życia, - podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsza chemioterapia w zakresie choroby zaawansowanej lub z przerzutami, - brak integralności fizycznej górnego odcinka przewodu pokarmowego lub zespół złego wchłaniania, - zastoinowa niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) <50%, - niekontrolowane nadciśnienie, - zawał serca pełnościenny, dławica piersiowa wymagająca leczenia, klinicznie istotna choroba zastawek serca, wysokie ryzyko arytmii, - aktywne krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego, - upośledzenie wchłaniania, - choroba serca w wywiadzie - występowanie duszności w spoczynku w związku z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej lub innych chorób, - pacjenci wymagający terapii wspomagającej tlenem, - przerzuty nowotworowe do mózgu.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



		<p>(1 000 mg/m²) podawana doustnie, 2 razy dziennie, przez 14 dni, co 3 tygodnie, przez 6 cykli; 5-fluoruracyl (800 mg/m²/dzień) podawany w ciągłym wlewie dożylnym, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (1.-5. dzień każdego cyklu); cisplatyna (80 mg/m²) podawana w postaci 2-godzinnej wlewu, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (1 dzień każdego cyklu).</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS*. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji SAP**.</p>				
<p>[13]-[15] Subanaliza badania o akronimie ToGA (Japończycy)</p>		<p>Osoby pochodzenia azjatyckiego (Japończycy) chore na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna, N=51. Grupa kontrolna: kapecytabina + cisplatyna, N=50. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna (zgodnie ze schematem podania w badaniu głównym). Grupa kontrolna: kapecytabina + cisplatyna (zgodnie ze schematem podania w badaniu głównym).</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS*. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji SAP**.</p>		<p>Brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia całkowitego [<u>główny punkt końcowy badania</u>], - czas przeżycia wolnego od progresji choroby, - odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia (konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu w związku z wystąpieniem progresji choroby) - zgon, - profil bezpieczeństwa. 	
<p>*Populacja FAS - ang. <i>Full Analysis Set</i>, spełniająca kryteria analizy ITT (ang. <i>Intention To Treat</i>); definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku stosowanego w badaniu; w populacji FAS grupy zostały określone zgodnie z randomizacją. ** Populacja SAP – ang. <i>Safety Analysis Population</i> (populacja bezpieczeństwa), definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku; w populacji bezpieczeństwa grupy zostały określone na podstawie aktualnie otrzymywanego leku [11].</p>						

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

Tabela 25. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badań klinicznych o akronimie ToGA (populacja ogólna) oraz jego subanalizy (subpopulacja azjatycka – Japończycy).

Cecha	Referencja			
	Populacja ogólna [11]-[12]		Subpopulacja azjatycka (Japończycy) [13]-[15]	
	Grupa badana N=294	Grupa kontrolna N=290	Grupa badana N=51	Grupa kontrolna N=50
Wiek – średnia (SD) lub [zakres]	59,4 (10,8)	58,5 (11,2)	63,0 [29-76]	63,5 [45-81]
Płeć męska (n, %)	226 (77%)	218 (75%)	40 (78,4%)	40 (80,0%)
Stopień sprawności ECOG (n, %)	0-1: 264 (90%) 2: 30 (10%)	0-1: 263 (91%) 2: 27 (9%)	0-1: 51 (100%) 2: 0 (0%)	0-1: 50 (100%) 2: 0 (0%)
Rasa (n, %)	Rasa czarna: 1 (<1%) Rasa biała: 115 (39%) Rasa azjatycka: 151 (51%) Inna: 27 (9%)	Rasa czarna: 2 (1%) Rasa biała: 105 (36%) Rasa azjatycka: 158 (54%) Inna: 25 (9%)	Rasa azjatycka – Japończycy: 51 (100%)	Rasa azjatycka – Japończycy: 50 (100%)
Schemat chemioterapii (n, %)	Kapecytabina + cisplatyna: 256 (87%) 5-fluorouracyl + cisplatyna: 38 (13%)	Kapecytabina + cisplatyna: 255 (88%) 5-fluorouracyl + cisplatyna: 35 (12%)	Kapecytabina + cisplatyna: 51 (100%) 5-fluorouracyl + cisplatyna: 0 (0%)	Kapecytabina + cisplatyna: 50 (100%) 5-fluorouracyl + cisplatyna: 0 (0%)
Pierwotne umiejscowienie nowotworu (n, %)	Żołądek: 236 (80%) Połączenie żołądkowo-przełykowe: 58 (20%)	Żołądek: 242 (83%) Połączenie żołądkowo-przełykowe: 48 (17%)	Żołądek: 49 (96,1%) Połączenie żołądkowo-przełykowe: 2 (3,9%)	Żołądek: 44 (88,0%) Połączenie żołądkowo-przełykowe: 6 (12,0%)
Typ raka żołądka (oceniany przez centralne laboratorium) (n, %)	Jelitowy: 225 (77%) Rozlany: 26 (9%) Mieszany: 42 (14%) *	Jelitowy: 213 (74%) Rozlany: 25 (9%) Mieszany: 49 (17%) *	Jelitowy: 37 (72,5%) Rozlany: 5 (9,8%) Mieszany: 9 (17,6%)	Jelitowy: 42 (84,0%) Rozlany: 4 (8,0%) Mieszany: 4 (8,0%)
Mierzalny guz (n, %)	269 (91%)	257 (89%)	45 (88,2%)	41 (82,0%)
Stopień zaawansowania choroby na początku badania (n, %)	Miejscowo zaawansowana: 10 (3%) Przerzutowa: 284 (97%)	Miejscowo zaawansowana: 10 (3%) Przerzutowa: 280 (97%)	Miejscowo zaawansowana: 0 (0%) Przerzutowa: 51 (100%)	Miejscowo zaawansowana: 1 (2,0%) Przerzutowa: 49 (98,0%)
Liczba miejsc przerzutów (na pacjenta) (n, %)	1-2: 152 (52%) >2: 141 (48%) **	1-2: 146 (50%) >2: 144 (50%)	1-2: 28 (54,9%) >2: 23 (45,1%)	1-2: 32 (64,0%) >2: 18 (36,0%)
Liczba zmian dających przerzuty (n, %)	Nie podano.	Nie podano.	1-4: 16 (31,4%) >4: 35 (68,6%)	1-4: 18 (36,0%) >4: 32 (64,0%)
Przerzuty trzewiowe (wątroba, płuca)	Nie podano.	Nie podano.	Obecność: 35 (68,6%) Brak: 16 (31,4%)	Obecność: 33 (66,0%) Brak: 17 (34,0%)
Wcześniejsza radioterapia (n, %)	5 (2%)	7 (2%)	Nie podano.	Nie podano.
Wcześniejsza terapia z	2 (1%)	2 (1%)	Nie podano.	Nie podano.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



zastosowaniem antracyklin (n, %)				
Wcześniejsza chemioterapia (n, %)	27 (9%) ***	12 (4%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)
Wcześniejsza resekcja żołądka (n, %)	71 (24%)	62 (21%)	8 (15,7%)	13 (26%)
Status HER2 (n, %)	FISH+/ IHC 0: 23 (8%) FISH+/ IHC 1+: 38 (13%) FISH+/ IHC 2+: 80 (27%) FISH+/ IHC 3+: 131 (45%) FISH-/ IHC 3+: 9 (3%) FISH+/ IHC brak wyniku: 5 (2%) FISH brak wyniku/ IHC 3+: 8 (3%)	FISH+/ IHC 0: 38 (13%) FISH+/ IHC 1+: 32 (11%) FISH+/ IHC 2+: 79 (27%) FISH+/ IHC 3+: 125 (43%) FISH-/ IHC 3+: 6 (2%) FISH+/ IHC brak wyniku: 2 (1%) FISH brak wyniku/ IHC 3+: 8 (3%)	FISH+/ IHC 0: 3 (5,9%) FISH+/ IHC 1+: 10 (19,6%) FISH+/ IHC 2+: 18 (35,3%) FISH+/ IHC 3+: 16 (31,4%) FISH-/ IHC 3+: 1 (2,0%) FISH+/ IHC brak wyniku: 0 (0%) FISH brak wyniku/ IHC 3+: 3 (5,9%)	FISH+/ IHC 0: 9 (18,0%) FISH+/ IHC 1+: 7 (14,0%) FISH+/ IHC 2+: 13 (26,0%) FISH+/ IHC 3+: 17 (34,0%) FISH-/ IHC 3+: 0 (0%) FISH+/ IHC brak wyniku: 0 (0%) FISH brak wyniku/ IHC 3+: 4 (8,0%)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		Grupy porównywalne pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Różnice dotyczyły liczebności pacjentów z takimi cechami jak: jelitowy oraz mieszany typ raka żołądka, liczba miejsc przerzutów na pacjenta, status HER2 określane jako: FISH+/IHC0 oraz FISH+/IHC2+ jak również przeprowadzenie wcześniejszej resekcji żołądka.	

* w grupie badanej N=293; w grupie kontrolnej N=287. ** grupa badana N=293. ***p<0,0146 dla porównania pomiędzy grupami (w teście χ^2).

Tabela 26. Charakterystyki badań o niższej wiarygodności (obserwacyjnych) włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Referencja	Typ badania	Populacja	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne)						
Hegewisch-Becker S i wsp. 2012 [16]-[18]	Badanie kliniczne IV fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w Niemczech, nie podano dokładnie jakie), obserwacyjne, prospektywne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, podtyp IVC*. Czas badania: kwiecień 2010 – styczeń 2012. Sponsor: Hoffmann-La Roche. Badanie opublikowane (wstępne wyniki^). Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade:	Chorzy z HER2 dodatnim, zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy otrzymywali produkt leczniczy Herceptin® w ramach powszechnej praktyki klinicznej. <u>Liczebność grupy</u> Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna (28%) lub 5-fluorouracyl + cisplatyna + leukoworyna (17%) lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna + docetaksel (8%) lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna (7%) lub kapecytabina (6%) lub inne kombinacje leków (25%) lub trastuzumab w	<u>Okres leczenia:</u> Brak informacji. <u>Okres obserwacji:</u> około 12 miesięcy.	Brak informacji.	- odpowiedź na leczenie [<u>główny punkt końcowy badania</u>], - czas przeżycia wolnego od progresji choroby [<u>główny punkt końcowy badania</u>], - czas przeżycia całkowitego [<u>główny punkt końcowy badania</u>], - ocena statusu HER2 guza, - ocena wdrożenia wytycznych i rekomendacji dotyczących podania produktu leczniczego Herceptin® w ramach powszechnej praktyki klinicznej, - ocena konieczności stosowania leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 . roku życia, - histologicznie potwierdzony, zaawansowany rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, - miejscowo zaawansowana i/lub przerzutowa choroba, - guz HER2 dodatni, - chorzy kwalifikujący się do leczenia produktem leczniczym Herceptin® w opinii lekarza. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak chęci lub możliwości podpisania zgody na udział w badaniu, - jakiegokolwiek przeciwwskazania, interakcje lub niezgodności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Herceptin®.

	niska.	monoterapii (7%) N=110 (dane za okres od kwietnia 2010 do stycznia 2012), docelowa liczebność populacji 1 500. <u>Schemat leczenia</u> Brak szczegółowych informacji odnośnie schematu dawkowania leków. Chemioterapia zawierająca trastuzumab była podawana co 2-3 tygodnie w dawce, której mediana wynosiła 4-6 mg/kg.			chemioterapeutycznego i terapii dodatkowych, - ocena intensywności bólu oraz stosowania leków przeciwbólowych, - ocena zmian masy ciała, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.	
Shitara K i wsp. 2012 [19]	Retrospektywne badanie kliniczne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, podtyp IVC*. Czas badania: 2012**. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane^. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Chorzy z rakiem żołądka, którzy rozpoczęli leczenie przed marcem 2011 roku. <u>Liczebność grupy</u> Grupa badana: chemioterapia zawierająca trastuzumab podawana jako I, II lub kolejna linia terapii N=567 (przebadano) N=287 (u których dokonano oceny statusu HER2).	<u>Okres leczenia:</u> Brak informacji. <u>Okres obserwacji:</u> Brak informacji.	Brak informacji.	Brak informacji o głównym punkcie końcowym badania. - mediana czasu przeżycia całkowitego.	<u>Kryteria włączenia:</u> Brak informacji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji.
Badania o niższej wairygodności (obserwacyjne) wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa						
Grávalos C i wsp. 2011 [36]	Wieloośrodkowe (19 ośrodków klinicznych w Hiszpanii), badanie kliniczne II fazy, prospektywne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, podtyp IVC*. Czas badania: luty 2004 – sierpień 2007. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Chorzy z HER2 dodatnim, zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: trastuzumab + cisplatyna N=22 (w przypadku oceny przeżycia całkowitego oraz profilu bezpieczeństwa) N=21 (w przypadku oceny skuteczności klinicznej) <u>Schemat leczenia</u> Grupa badania: trastuzumab podawany dożylnie wdawce początkowej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg, 1. dnia cyklu, co 3 tygodnie; cisplatyna (75 mg/m ²) w wlewie, co 3 tygodnie, 1. dnia każdego cyklu. Dopuszczono możliwość modyfikacji dawki, któregoś z leków w przypadku wystąpienia toksyczności leczenia. Dawki, które zostały zredukowane	<u>Okres leczenia:</u> do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (w opinii badacza) lub wycofania zgody na udział w badaniu. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano dokładnie (mediana podanych cykli na pacjenta wyniosła 4).	Brak.	- skuteczność kliniczna (niedotyczy), - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - histologicznie potwierdzony przerzutowy, nawrotowy lub zaawansowany rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, nieoperacyjny, - guzy wykazujące nadekspresję HER2 (IHC 3+) ocenioną w teście IHC lub FISH (w przypadku gdy IHC2+), - oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące, - wiek ≥ 18 . roku życia, - choroba mierzalna, - stopień sprawności ECOG 0-2, - prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek, szpiku kostnego (czas protrombinowy $>60\%$ zakresu, AST/ALT $\leq 2,5$ x górna granica normy lub ≤ 5 x górna granica normy jeśli występują przerzuty do wątroby, alkaliczna fosfataza ≤ 5 x górna granica normy (za wyjątkiem występowania przerzutów do wątroby), bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x górna granica normy, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, hemoglobina ≥ 10 g/dl, ANC $\geq 1 500/\text{mm}^3$, płytki krwi $\geq 100 000/\text{mm}^3$, LVEF $\geq 50\%$, - pisemna, świadoma zgodna na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsza chemioterapia w związku z chorobą

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



		potem nie wzrastały. Dopuszczono możliwość 20% redukcji dawki cisplatyny w przypadku wystąpienia neutropenii w 4. stopniu nasilenia, gorączki w przebiegu neutropenii, zakażenia z neutropenią i/lub trombocytopenii w 3/4 stopniu nasilenia. U pacjentów, którzy doświadczyli zastoinowej niewydolności serca w 1. stopniu nasilenia przerywano podawanie trastuzumabu, a w przypadku wystąpienia LVEF >20% kończono leczenie trastuzumabem. Pacjenci byli wycofywani z badania jeśli doświadczyli działań niepożądanych o charakterze sercowym w ≥ 2 stopniu nasilenia lub LVEF <40%.				zaawansowaną (dopuszczono możliwość zastosowania chemioterapii adjuwantowej lub chemioradioterapii, jeśli zakończyła się co najmniej 6 miesięcy przez włączeniem do badania), - stosowanie innego leczenia w związku z chorobą przerzutową, - objawowe przerzuty do mózgu związane z zajęciem opony miękkiej i pajęczej, - niekontrolowany stan kliniczny, - występowanie duszności wymagającej podania tlenu, - ciąża lub kobiety karmiące, - wcześniejsza kardiomiopatia, - przewlekłe stosowanie kortykosteroidów, - jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania, któregoś z leków stosowanych w badaniu.
Cortés-Funes H i wsp. 2007 [37]	Badanie kliniczne II fazy, prospektywne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, brak informacji w zakresie ośrodków klinicznych (czy jest to badanie jedno- czy wieloośrodkowe), podtyp IVC*. Czas badania: 2007**. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane^. Ocena w skali Jadad lub NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Chorzy z HER2 dodatnim, zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem żołądka. <u>Liczebność grupy</u> Grupa badana: trastuzumab + cisplatyna N=21 (uwzględniono) N=17 (poddano ocenie) <u>Schemat leczenia</u> Grupa badania: trastuzumab podawany dożylnie wdawce początkowej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg, 1. dnia cyklu, co 3 tygodnie; cisplatyna (75 mg/m ²) w wlewie, co 3 tygodnie, 1. dnia każdego cyklu.	<u>Okres leczenia:</u> do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (w opinii badacza) lub wycofania zgodny na udział w badaniu. <u>Okres obserwacji:</u> Nie podano dokładnie (mediana podanych cykli na pacjenta wyniosła 2).	Brak.	- skuteczność kliniczna (niedotyczy), - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny rak żołądka, - nadekspersja HER2, - brak wcześniejszego stosowania chemioterapii, - mierzalna choroba, - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, - wiek >18. roku życia, - stopień sprawności ECOG <2, - LVEF >50%, - prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych. Dopuszczono możliwość stosowania wcześniejszej radio- i/lub chemioterapii adjuwantowej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak informacji.

* podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. ** Rok wydania publikacji (w referencji brak danych dotyczących czasu trwania badania). ^ Badanie opisane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego/ danych z rejestrów badań klinicznych.

Tabela 27. Charakterystyki populacji włączonych do badań klinicznych o niższej wiarygodności (obserwacyjnych) uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej.

Cecha	Referencja			
	Hegewisch-Becker S i wsp. 2012 [16]- [18] N=110 [^]	Shitara K i wsp. 2012 [19] N=567	Grávalos C i wsp. 2011 [36] N=22	Cortés-Funes H i wsp. 2007 [37] N=17
Wiek	Mediana: 63 Zakres: 29-88	Brak szczegółowych informacji.	Mediana: 66 Zakres: 49-77	Mediana: 66 Zakres: 50-78
Płeć męska (n, %)	77* (70%)		19 (86%*)	16 (94%*)
Stopień sprawności ECOG (n, %)	0: 28* (25%) 1: 55* (50%) 2: 17* (15%) 3: 10* (5%)		0: 9 (41%) 1: 13 (59%)	0: 5 (29%*) 1: 12 (71%*)
Pierwotna lokalizacja nowotworu	Nie podano.		Żołądek: 12 (55%) Połączenie żołądkowo-przelykowe: 8 (36%) Nieznana: 2 (9%)	Żołądek: 10* (56%) Połączenie żołądkowo-przelykowe: 7* (44%)
Typ raka żołądka	Nie podano.		Jelitowy: 12 (55%) Rozlany: 2 (9%) Nieznany: 7 (32%) Inny: 1 (4,5%)	Jelitowy: 9* (50%) Rozlany: 5* (25%) Nieznany: 5* (25%)
Stopień zaawansowania choroby	Nie podano.		Miejscowo-regionalnie zaawansowana: 3 (14%) Przerzutowa: 19 (86%)	Nie podano.
Lokalizacja choroby zaawansowanej	Przerzuty odległe: 100* (91%) Wątroba: 60* (54%) Węzły chłonne: 39* (35%) Otrzewna: 26* (23%)		Wątroba: 13 (59%*) Węzły chłonne: 11 (50%*) Płuca: 7 (32%*) Otrzewna: 5 (23%*) Inne: 5 (23%*)	Obecność przerzutów ogółem: 16 (94%*) Wątroba: 10* (59%) Węzły chłonne: 8* (47%) Otrzewna: 4* (23%) Płuca: 3* (17%) Inne: 4* (24%)
Wcześniejsza chemio-radioterapia adjuwantowa	Nie podano.		1 (4,5%*)	Nie podano.
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa	Nie podano.		2 (9%*)	2 (12%*)
Wcześniejsza radioterapia adjuwantowa	Nie podano.		1 (4,5%*)	Nie podano.
Radykalna resekcja	Nie podano.		2 (9%*)	Leczenie chirurgiczne: 5 (29%*)
Paliatywne leczenie chirurgiczne	Nie podano.		5 (23%*)	Nie podano.

* Obliczono przez Autorów niniejszej analizy na podstawie dostępnych danych. [^] Dane z okresu od kwietnia 2010 do stycznia 2012.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.roche-trials.com) odnaleziono łącznie 2 badania nieopublikowane (z trwającą rekrutacją pacjentów) dotyczące zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Herceptin® stosowanego w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 28. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu [20]-[23].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[20]-[21]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01260194. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label, Multicentre Phase IV Study of Trastuzumab in Combination With the Standard Therapy (as Per Routine Clinical Practice) as First-line Therapy in Patients With HER2 Positive Metastatic Gastric Cancer. <u>Sponsor badania:</u> Hoffmann-La Roche.</p>	<p>Badanie interwencyjne, nierandomizowane, fazy IV, bez grupy kontrolnej, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>). Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profilbezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Trwa rekrutacja.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18. roku życia niezależnie od płci, <ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (zaawansowany lub z przerzutami), niepoddany wcześniej terapii, choroba mierzalna (na podstawie klasyfikacji RECIST), obecność guzów HER2 dodatnich (w pierwotnej lokalizacji lub przerzutach), <ul style="list-style-type: none"> stan ECOG 0-2, oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie wcześniejszej chemioterapii w związku z zaawansowaną lub przerzutową chorobą (mniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania), brak fizycznej ciągłości górnego odcinka 	30 osób.	<p><u>Grupa 1:</u> Trastuzumab podawany dożylnie w początkowej dawce 8 mg/kg w pierwszym dniu, następnie w dawce 6 mg/kg co 3 tygodnie. Trastuzumab podawany w połączeniu ze standardową chemioterapią (nie podano dokładnie jaką). <u>Czas trwania terapii:</u> do momentu wystąpienia progresji choroby.</p>	Czerwiec 2011/ październik 2014.

				<p>przewodu pokarmowego lub występowanie zespołu złego wchłaniania (pacjenci z częściową lub całkowitą resekcją żołądka mogli brać udział w badaniu),</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z aktywnym (znaczącym lub niekontrolowanym) krwawieniem ze strony przewodu pokarmowego, • istotne objawy toksyczności wynikające z poprzedniej chemioterapii, • inne nowotwory występujące w ciągu ostatnich 5. lat (za wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> oraz raka podstawnokomórkowego). 			
[22]- [23]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01450696. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> HELOISE Study: A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With Cisplatin/Capecitabine Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Metastatic Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer. <u>Sponsor badania:</u> <i>Hoffmann-La Roche.</i></p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy III, z grupami równoległymi, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>). Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	Trwa rekrutacja.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 18. roku życia niezależnie od płci, <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, • choroba przerzutowa obejmująca co najmniej 2 organy (co najmniej wątroba lub płuca lub oba), • obecność guzów HER2 dodatnich (w pierwotnej lokalizacji lub przerzutach), <ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa funkcja nerek, • stan ECOG 2. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie wcześniejszej chemioterapii w związku z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą, • wcześniejsza resekcja żołądka (częściowa lub całkowita) związana z chorobą nowotworową, • wcześniejsza terapia lekiem skierowanym przeciw HER2 i/lub chemioterapią opartą na związkach platyny, • brak fizycznej ciągłości górnego odcinka przewodu pokarmowego lub występowanie zespołu złego wchłaniania, • pacjenci z obecnym krwawieniem ze strony przewodu pokarmowego, • inne nowotwory występujące w ciągu ostatnich 5. lat (za wyjątkiem raka szyjki macicy <i>in situ</i> oraz raka kolczystokomórkowego skóry), • historia klinicznie istotnej choroby/ 	400 osób.	<p><u>Grupa 1:</u> trastuzumab podawany dożylnie w początkowej dawce 8 mg/kg w pierwszym dniu, następnie w dawce 6 mg/kg co 3 tygodnie + kapecytabina w dawce 1 600 mg/m² doustnie w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu + cisplatylna w dawce 80 mg/m² dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.</p> <p><u>Grupa 2:</u> trastuzumab podawany dożylnie w początkowej dawce 8 mg/kg w pierwszym dniu, następnie w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie + kapecytabina w dawce 1 600 mg/m² doustnie w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu + cisplatylna w dawce 80 mg/m² dożylnie w 1 dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u> 6 cykli.</p>	Grudzień 2011/ czerwiec 2020.

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



				<ul style="list-style-type: none"> zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, • przewlekłe stosowanie wysokich dawek kortykosteroidów, • historia lub klinicznie udokumentowanie występowania przerzutów do mózgu, <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży, • aktywne zakażenie HIV, WZW B lub C oraz osoby HIV pozytywne. 			
--	--	--	--	--	--	--	--

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne o niższej wiarygodności:

- 1. prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [16]-[18] – badanie o akronimie HerMES,
- 1. retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [19] – badanie Shitara i wsp. 2012,

dotyczące zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności (obserwacyjnych).

Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności (obserwacyjnych) zostało omówione w rozdziale 6.2. niniejszego opracowania.

14.6. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Tabela 29. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności (badania bez grupy kontrolnej: [16]-[19]:).

Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
Badania prospektywne bez grupy kontrolnej	
Bdanie o akronimie HerMES; Hegewisch-Becker S i wsp. 2012 [16]-[18] (opisano w oparciu o abstrakt konferencyjny i dane z rejestru badań klinicznych)	
<p>Trastuzumab + 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna lub 5-fluorouracyl + cisplatyna + leukoworyna lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna + docetaksel lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna lub kapecytabina lub inne kombinacje leków lub trastuzumab w monoterapii: N=110 (dane za okres od kwietnia 2010 do stycznia 2012), docelowa liczebność populacji 1 500.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia z zastosowaniem trastuzumabu wyniosła 4,4 miesiące (0-17,1). Czas przeżycia wolny od progresji choroby: 6,8 miesiący.</p> <p>Na chwilę obecną brak informacji w zakresie innych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, które mają być analizowane w badaniu. Jakość życia oceniana na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-STO22 pozostawała na stabilnym poziomie przez czas trwania obserwacji.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (bez względu na stopień nasilenia) były: biegunka 8* (7%), wymioty 6* (5%), nudności 6* (5%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w 3/4 stopniu nasilenia były: wymioty 4* (3%), nudności 3* (2%), zmęczenie 3* (2%).</p>	<p>Połączenie trastuzumabu z różnymi schematami chemioterapii (w tym również z chemioterapią według schematu: 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna, który podawano 28% pacjentów) okazało się bezpieczne i skuteczne w ramach powszechnej praktyki klinicznej leczenia przerzutowego raka żołądka. Wstępne wyniki badania [16]-[18] potwierdzają wyniki uzyskane w ramach badania o akronimie ToGA wskazując, iż leczenie z zastosowaniem chemioterapii zawierającej trastuzumab powinno stanowić standard w leczeniu pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem żołądka.</p>
Badanie retrospektywne	
Shitara K i wsp. 2012 [19] (opisano w oparciu o abstrakt konferencyjny)	
<p>Chemioterapia zawierająca m.in. trastuzumab podawana jako I, II lub kolejna linia terapii: N=567 (przebadano) N=287 (u których dokonano oceny statusu HER2).</p> <p>Mediana czasu przeżycia, u osób u których oceniono status HER2 (N=287) okazała się być istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do pacjentów, u których nie dokonano takiej oceny (N=280): 14,5 miesiący vs 13,2 miesiący (p=0,03). Wśród osób, u których dokonano oceny statusu HER2, 47 osób (16,3%) z HER2 dodatnim rakiem żołądka uzyskało dłuższy czas przeżycia w porównaniu do osób bez HER2 dodatniego raka: 24,1 miesiący vs 13,4 miesiący (p=0,05). Wśród pacjentów z HER2 dodatnim nowotworem, którzy otrzymywali trastuzumab (35 osób), 15. z nich otrzymało go jako 1. linię terapii a 20. jako II lub kolejną linię leczenia.</p> <p>Pacjenci z HER2 dodatnim nowotworem leczeni z zastosowaniem trastuzumabu uzyskali istotnie statystycznie dłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów leczonych bez trastuzumabu: 26,6 miesiący vs 13,5 miesiący (p=0,015). Pacjenci, u których nie wykryto HER2 dodatniego nowotworu oraz pacjenci z HER2 dodatnim rakiem nieleczeni trastuzumabem mieli porównywalny czas przeżycia.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej wieloczynnikowej analizy wykazano, że podawanie trastuzumabu było niezależnie związane z uzyskaniem lepszego rokowania (HR=0,54; p=0,04).</p>	<p>Pomimo, iż przeprowadzone badanie było retrospektywną analizą wyników, dokonaną na niewielkiej próbie (co stanowi główne ograniczenie tego badania), wykazano, że pacjenci z HER2 dodatnim rakiem żołądka (zwłaszcza Ci, którzy leczeni są chemioterapią zawierającą trastuzumab) charakteryzują się lepszym rokowaniem w porównaniu z pacjentami HER2 ujemnymi.</p>

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 15 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna w leczeniu chorych z HER2

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Odnaleziono:

- 10 przeglądów systematycznych [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48],[49], [50], [51],
- 5 raportów HTA [52], [53], [54], [55], [56].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

Tabela 30. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
[42] Wagner AD i wsp. 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa różnych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> chorzy na zaawansowanego raka żołądka.</p> <p><u>Interwencje:</u> Opieka paliatywna (BSC, ang. <i>Best Supportive Care</i>) vs chemioterapia połączona z BSC. Monoterapia vs chemioterapia skojarzona. Chemioterapia zawierająca 5-fluorouracyl, cisplatynę, antracykliny vs chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu i cisplatynie. Chemioterapia zawierająca 5-fluorouracyl, cisplatynę, antracykliny vs chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu i antracyklinach. Irynotekan vs schematy</p>	<p>Przeszukano następujące bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE</i> do marca 2009 roku w celu zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych.</p> <p>Przeszukano również listę referencji w zidentyfikowanych badaniach, a także konsultowano się z firmami farmaceutycznymi oraz narodowymi i międzynarodowymi ekspertami klinicznymi. Kryteria włączenia: badania RCT z lub bez zamaskowania próby; uwzględniono również abstrakty lub dane nieopublikowane jeśli zawierały odpowiednie informacje na temat metodyki badania, populacji, stosowanych interwencji oraz wyników, a pełne dane były zastrzeżone przez Autorów tych badań. Nie uwzględniano badań z przekrzyżowaniem oraz quasi-randomizowanych. Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem i wsp. 2009. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Wagner AD i wsp. 2010 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>Na podstawie zebranych wyników Autorzy przeglądu stwierdzili, że zastosowanie chemioterapii znacznie poprawia czas przeżycia całkowitego chorych na raka żołądka w porównaniu do zastosowania opieki paliatywnej (BSC) HR=0,37 [95% CI: 0,24; 0,55]. Również porównanie terapii skojarzonej vs monoterapia okazuje się istotnie statystycznie skuteczniejsze w wydłużeniu czasu przeżycia całkowitego (HR=0,82; 95% CI: 0,74; 0,92). Autorzy przeglądu <i>Cochrane Collaboration</i> podkreślają również, że wszyscy chorzy na zaawansowanego raka żołądka powinni być przebadani w kierunku określenia występowania u nich nadekspresji receptora HER2. Jest to niezbędne w celu dobrania odpowiedniego leczenia w zależności od rodzaju nadekspresji receptora HER2 (dodatnia lub ujemna). Według Autorów, w przypadku pacjentów z nadekspresją receptora HER2, wskazane jest zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z najczęściej stosowaną chemioterapią opartą na schematach zawierających fluoropirymidyny i cisplatynę. W przypadku pacjentów bez nadekspresji receptora HER2, zalecanym sposobem leczenia jest zastosowanie chemioterapii 2 lub 3-lekowej zawierającej 5-fluorouracyl, cisplatynę i/lub antracykliny, skojarzonej z docetakselem.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego [4].</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	chemioterapii bez irynotekanu. Docetaksel vs schematy chemioterapii bez docetakselu. Schematy zawierające doustny 5-fluorouracyl vs schematy z dożylnie podawanymi fluoropirymidynami. Oksaliplatyna vs schematy zawierające cisplatynę.			
[43] Wagner AD i wsp. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena najnowszych terapii stosowanych w leczeniu nowotworów żołądkowo-przełykowych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> chorzy z nowotworem żołądka i przełyku.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu nowotworów żołądka i przełyku.</p>	<p>Przeszukano bazę <i>Medline</i>, jak również abstrakty konferencyjne. Strategia wyszukiwania uwzględniała takie słowa kluczowe jak: „chemotherapy”, „elderly”, „cancer” and „gastrin” or „stomach”.</p> <p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka i przełyku (ze szczególnym uwzględnieniem populacji starszych pacjentów i najnowszych badań III fazy).</p> <p>Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem i wsp. 2009.</p> <p>Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Wagner AD i wsp. 2009 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>Autorzy na podstawie wyników włączonego badania o akronimie ToGA [4], podkreślają, iż w populacji pacjentów z HER2 dodatnimi nowotworami żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów i zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych.</p>	
[44] Mackenzie M i wsp. 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> opracowanie najlepszego schematu chemioterapii w leczeniu zaawansowanego nowotworu żołądka.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> populacja pacjentów z zaawansowanym nowotworem żołądka.</p> <p><u>Interwencje:</u> chemioterapia oparta na: związkach platyny, kapecytabinie w połączeniu z 5-fluorouracylem stosowanym dożylnie, epirubicynie w połączeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną lub z 5-fluorouracylem, 5-fluorouracylu w połączeniu z dokсорubicyną, metotreksatem oraz leukoworyną, epirubicynie, oksaliplatinie oraz kapecytabinie, trastuzumabie w połączeniu z cisplatyną oraz 5-fluorouracylem lub</p>	<p>Przeszukano następujące bazy informacji medycznych: <i>Medline</i> (okres pomiędzy 2004 rokiem a 4. tygodniem sierpnia 2010 roku), <i>Embase</i> (w okresie pomiędzy 2004 rokiem a 34. tygodniem 2010 roku), <i>CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 3, 2008)</i>.</p> <p>Dodatkowo w celu odnalezienia materiałów konferencyjnych dokonano wyszukiwania w bazie <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i> w okresie pomiędzy rokiem 2005 a 2010. Ważnym elementem strategii wyszukiwania był odnaleziony na stronach <i>Cochrane</i> przegląd badań klinicznych z 2004 roku. Zidentyfikowano znajdujące się w nim badania zarówno te włączone i wykluczone, a następnie poszerzono o badania opublikowane w późniejszym okresie. Do opracowania włączono jedynie randomizowane badania kliniczne.</p> <p>Badania włączone: o akronimie ToGA (chemioterapia oparta na trastuzumabie w połączeniu z cisplatyną oraz 5-fluorouracylem/kapecytabiną; Bang Y.J. i wsp. 2010).</p> <p>Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Mackenzie M i wsp. 2010 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>W odniesieniu do trastuzumabu ocenianego w niniejszym przeglądzie systematycznych wykazano, iż lek ten w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem lub kapecytabiną jest zalecany w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w populacji pacjentów z ekspresją HER2 dodatnią. Zalecenie to jest oparte na wynikach badania Bang Y.J. i wsp. 2010 [1], w którym porównywano chemioterapię 5-fluorouracylem z cisplatyną lub kapecytabiną z cisplatyną - oba w połączeniu lub bez trastuzumabu, u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Badanie [1] wykazało istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego po dodaniu trastuzumabu do standardowej chemioterapii (HR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,91], p=0,0046; mediana przeżycia: 13,8 miesięcy vs 11,1 miesięcy). <u>Wykonane w opracowaniu wtórnym obliczenia sugerują również, że względne korzyści z połączenia cisplatyny z trastuzumabem oraz 5-fluorouracylem lub kapecytabiną są większe niż w przypadku chemioterapii opartej na epirubicynie w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem lub kapecytabiną.</u></p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego [1].</p>

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	kapecytabiną, 5-fluorouracylu w połączeniu z cisplatiną kapecytabine w połączeniu z cisplatiną.			
[45] Croxtall JD i wsp. 2010	<u>Cel opracowania:</u> ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka. <u>Analizowana populacja:</u> chorzy na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka. <u>Interwencje:</u> Trastuzumab.	Przeszukano następujące bazy danych: <i>MEDLINE, EMBASE, AdisBase</i> w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu w leczeniu chorych na raka żołądka. Przeszukano również listę referencji w zidentyfikowanych badaniach. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. i wsp. 2010, NCT01041404, Satoh T i wsp. 2010.	Jak wykazano na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka. Podanie terapii skojarzonej trastuzumabu i chemioterapii istotnie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie), jak również nie pogarsza istotnie profilu bezpieczeństwa u chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego [1], [2], [6].
[46] Cervantes A i wsp. 2013	<u>Cel opracowania:</u> ocena najnowszych terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanych nowotworów żołądka. <u>Analizowana populacja:</u> chorzy z zaawansowanym nowotworem żołądka. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu zaawansowanych nowotworów żołądka.	Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia zaawansowanych nowotworów żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. i wsp. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Cervantes A i wsp. 2013 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.	Uwzględniając wyniki badania o akronimie ToGA[1], w którym wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących chemioterapię skojarzoną z trastuzumabem względem chorych przyjmujących samą chemioterapię, w populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których wykazano nadkspresję/ amplifikację HER2 dodatnią, wykazano, że zastosowanie trastuzumabu powinno być rozpatrywane u każdego pacjenta poddanego paliatywnej chemioterapii w analizowanym wskazaniu.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w tych opracowaniach (badaniach) wtórnych, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego [1].
[47] Delaunoy T i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> ocena najnowszych terapii stosowanych w leczeniu nowotworów żołądka. <u>Analizowana populacja:</u> chorzy z nowotworem żołądka. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu nowotworów żołądka.	Przeszukano literaturę anglojęzyczną w bazie <i>Medline</i> (styczeń 2005-marzec 2011). Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. i wsp. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Delaunoy T i wsp. 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.	Autorzy opracowania podkreślają, iż na podstawie wyników badania o akronimie ToGA[1], w którym zastosowanie skojarzenia chemioterapii z trastuzumabem pozwoliło na uzyskanie całkowitego przeżycia pacjentów z nowotworem żołądka wynoszącego ponad rok, chemioterapia w połączeniu z trastuzumabem stała się standardem leczenia pierwszoliniowego, w populacji chorych z HER2 dodatnim nowotworem żołądka.	
[48] Leo S i wsp. 2013	<u>Cel opracowania:</u> ocena terapii stosowanych w leczeniu systemowym (ogólnoustrojowym) nowotworów żołądkowo-jelitowych u starszych pacjentów. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci w starszym wieku z nowotworem	Przeprowadzono przegląd literatury (nie podano dokładnie w jakich bazach). Kryteria włączenia: Badania dotyczące systemowego leczenia nowotworów: okrężnicy, odbytu, żołądka i przełyku. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. i wsp. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Leo S i wsp. 2013 nie odpowiadają	Autorzy opracowania powołują się na wyniki badania ToGA [1], w którym przewagę chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem względem samej chemioterapii, w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, wykazano również w populacji pacjentów w wieku ≥60 lat. W analizowanej populacji starszych pacjentów zastosowanie trastuzumabu nie zwiększało znamiennej toksyczności leczenia. Uwzględniając	

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	żołądkowo-jelitowym. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu systemowym nowotworów żołądkowo-jelitowych.	zakresowi niniejszej analizy.	jednak kardi toksycność związaną ze stosowaniem trastuzumabu i zwiększone ryzyko problemów sercowo-naczyniowych w populacji starszych pacjentów, w analizowanej grupie chorych zalecane jest monitorowanie ewentualnej dysfunkcji skurczowej podczas terapii trastuzumabem.	
[49] Yoong J i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> ocena terapii celowanych stosowanych w leczeniu nowotworów żołądka. <u>Analizowana populacja:</u> chorzy z nowotworem żołądka. <u>Interwencje:</u> terapie celowane stosowane w leczeniu nowotworów żołądka w monoterapii oraz jako terapie skojarzone.	Przeszukano następujące bazy danych: <i>MEDLINE, PubMed</i> , w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania terapii celowanych w leczeniu chorych na raka żołądka. Przeszukano również listę referencji w zidentyfikowanych badaniach, jak również abstrakty konferencyjne. Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. i wsp. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Yoong J i wsp. 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.	Autorzy opracowania powołują się na wyniki badania o akronimie ToGA [1], w którym wykazano przewagę chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem względem samej chemioterapii m.in. w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (główny punkt końcowy badania). W opracowaniu podkreślono również korzyści z zastosowania trastuzumabu, jakie wykazano na podstawie analizy <i>post-hoc</i> w subpopulacji z wysoką ekspresją HER2 określaną jako IHC3+ lub IHC2+, w porównaniu do osób, u których występuje niższa ekspresja HER2 (określanych jako IHC0 lub IHC1+/FISH+). Ponadto, terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego raka żołądka.	
[50] Okines A i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> ocena terapii stosowanych w leczeniu nowotworów żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego. <u>Analizowana populacja:</u> chorzy z nowotworem żołądka i/lub połączenia żołądkowo-przełykowego. <u>Interwencje:</u> terapie stosowane w leczeniu nowotworów żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego.	Przeszukano bazę <i>PubMed</i> w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu chorych na raka żołądka. Przeszukano również strony internetowe ASCO, ESMO w celu identyfikacji nieopublikowanych wyników wcześniej zidentyfikowanych badań klinicznych. Wykorzystano publikacje w języku angielskim opublikowane po 1990 roku, jak również abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO z lat 2003-2010. Przeprowadzono również przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (<i>clinicaltrials.gov</i>) w celu identyfikacji aktualnie trwających badań klinicznych w zakresie leczenia raka żołądka i połączenia żołądkowo-jelitowego. Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. i wsp. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Okines A i wsp. 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.	W opracowaniu powołano się na wyniki badania o akronimie ToGA [1], w którym wykazano wydłużenie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również uzyskanie większej korzyści klinicznej w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących chemioterapię skojarzoną z trastuzumabem względem chorych przyjmujących samą chemioterapię, w populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których wykazano nadkspresję/ amplifikację HER2 dodatnią. Ponadto, podkreślono również, że pacjenci w subpopulacji z wysoką ekspresją HER2 określaną jako IHC3+ lub IHC2+ w porównaniu do osób, u których występuje niższa ekspresja HER2 (określanych jako IHC0 lub IHC1+/FISH+) odnoszą większe korzyści z zastosowania trastuzumabu. Nie zaobserwowano znaczących różnic w toksyczności leczenia pomiędzy analizowanymi grupami.	
[51] Zagouri F i wsp. 2011	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej terapii celowanych stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych i przerzutowych nowotworów żołądka. <u>Analizowana populacja:</u> chorzy z nowotworem żołądka (nieoperacyjnym, przerzutowym).	Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. Przeszukano bazę <i>MEDLINE</i> (w okresie do 07.08.2010). Ponadto, sprawdzono również listy referencyjne zidentyfikowanych publikacji. Uwzględniono publikacje w językach: angielskim, francuskim, niemieckim. Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem i wsp. 2009; inne	Terapia z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego raka żołądka. Jak wykazano na podstawie wyników badania o akronimie ToGA, podanie terapii zawierającej trastuzumab istotnie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie), jak również nie pogarsza istotnie profilu bezpieczeństwa u chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Interwencje:</u> terapie celowane stosowane w leczeniu nowotworów żołądka.</p>	<p>badania pierwotne: Cortés-Funes H i wsp. 2007, Bekaii-Saab TS i wsp. 2009. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Zagouri F i wsp. 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>połączenia żołądkowo-przełykowego. Dane dotyczące bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią pochodzące z badania ToGA sugerują, że nie ma żadnych dodatkowych istotnych działań niepożądanych po podaniu trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka ponad te, które zaobserwować można, gdy jest on stosowany w leczeniu raka piersi. Ponadto, autorzy opracowania uważają, że wyniki uzyskane w badaniu o akronimie ToGA są zachęcające i stanowią krok naprzód w leczeniu chorych z rakiem żołądka. Autorzy podkreślają również zasadność oceny ekspresji HER2 w analizowanej populacji chorych.</p>	<p>dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego [4]. [37]. W analizie nie uwzględniono badania Bekaii-Saab TS i wsp. 2009, ponieważ dotyczyło ono zastosowania trastuzumabu lub paklitakselu w połączeniu z interleukiną-12.</p>
Raporty HTA				
<p>[52] NICE 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego nowotworu żołądka. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z przerzutowym nowotworem żołądka o ekspresji HER2. <u>Interwencje:</u> trastuzumab oraz próba porównania z innymi schematami trójlekowymi.</p>	<p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące zastosowania trastuzumabu w skojarzeniu z cisplatiną i kapecytabiną lub cisplatiną i 5-fluorouracylem, w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego nowotworu żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. i wsp. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu NICE 2010 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>W rekomendacji NICE powołano się na wyniki badania o akronimie ToGA [1], którym wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego o odpowiednio: 4,2 miesiąca w grupie badanej otrzymującej trastuzumab i 2,7 miesiąca w grupie kontrolnej, w populacji ogólnej (gdzie duży odsetek stanowili Azjaci) oraz w populacji europejskiej. Podkreślono, iż z uwagi na dotychczasowy brak strategii leczenia wobec pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka o ekspresji HER2, zastosowanie trastuzumabu w analizowanej populacji stanowi nową opcję terapeutyczną. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu jest dobrze poznany w terapii raka piersi, lek ma działanie kardiostokstyczne, jednak w analizowanym badaniu o akronimie ToGA ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych było podobne w grupie przyjmującej chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem względem zastosowania samej chemioterapii. Na podstawie danych przedstawionych w raporcie NICE, wydano pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią (5-fluorouracyl + cisplatiną lub kapecytabina + cisplatiną) w populacji pacjentów, u których wykazano ekspresję HER2 określaną jako IHC3+ (czyli w populacji docelowej określonej na podstawie niniejszej analizy). Wyniki badania o akronimie ToGA wykazują, że zastosowanie trastuzumabu wiąże się z uzyskaniem największych korzyści klinicznych właśnie w tej subpopulacji chorych. Ponadto, w ramach raportu NICE podkreślono trudności wynikające z braku możliwości wiarygodnego porównania zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią względem innych trójlekowych schematów leczenia (np. EOX, ECF, ECX) będących standardem postępowania w ramach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii. Utrudnienia te wynikają z faktu, iż badanie o akronimie ToGA jest jak do tej pory jedynym</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego [1].</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			badaniem klinicznym, bezpośrednio odnoszącym się do zarejestrowanej dla trastuzumabu populacji chorych – osób z HER2-dodatnim rakiem żołądka z przerzutami, pozostałe trójlewkowe schematy leczenia są oceniane w szerszej, ogólnej populacji chorych z rakiem żołądka.	
[53] Norman G i wsp. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, o ekspresji HER2 dodatniej.</p> <p><u>Interwencje:</u> trastuzumab oraz próba porównania z innymi schematami trójlewkowymi.</p>	<p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego.</p> <p>Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem i wsp. 2009. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Norman G i wsp. 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>Autorzy opracowania odwołują się do wyników badania o akronimie ToGA [4], w którym wykazano, iż zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią prowadzi do istotnego statystycznie czasu wydłużenia przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii, u chorych wykazujących nadekspresję/ amplifikację HER2. Profil bezpieczeństwa analizowanych terapii był porównywalny, nie obserwowano zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych w grupie przyjmującej trastuzumab.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego [4].</p>
[54] Schott G. 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> chorzy na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka.</p> <p><u>Interwencje:</u> Trastuzumab.</p>	<p>Poszukiwano badań klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu w leczeniu raka żołądka.</p> <p>Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem i wsp. 2009; inne badania pierwotne: Cortés-Funes H i wsp. 2007, Rech J i wsp. 2006 oraz odwołano się do dwóch raportów HTA: NHSC 2009, EMA 2010.</p>	<p>Terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka. Podanie terapii skojarzonej: trastuzumab i chemioterapia istotnie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie), jak również nie pogarsza istotnie profilu bezpieczeństwa u chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego. Dane dotyczące bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią pochodzące z badania ToGA sugerują, że nie ma żadnych dodatkowych istotnych działań niepożądanych po podaniu trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka ponad te, które zaobserwować można, gdy jest on stosowany w leczeniu raka piersi.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego [4], [37] oraz raporty [55] i [56]. W analizie nie uwzględniono badania Rech J i wsp. 2006 ponieważ dotyczyło ono zastosowania trastuzumabu u osób wcześniej otrzymujących chemioterapię.</p>
[55] NHSC 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, zaawansowanego nowotworu</p>	<p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, zaawansowanego nowotworu żołądka.</p> <p>Badania włączone: - o akronimie ToGA Bang Y.J. i wsp. 2010;</p>	<p>Autorzy, opierając się na wynikach badania randomizowanego III fazy (badania o akronimie ToGA[1]) oraz dwóch badań II fazy [36] i Rech i wsp. 2006 (badanie dotyczące leczenia pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię),</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które</p>

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>żołądka.</p> <p><u>Analizowana populacja</u>: pacjenci z zaawansowanym nowotworem żołądka o ekspresji HER2.</p> <p><u>Interwencje</u>: trastuzumab.</p>	inne badania pierwotne: Gravalos i wsp 2006 , Rech i wsp. 2006.	podkreślają, iż skojarzenie leczenia chemioterapeutycznego z trastuzumabem, jest pierwszą celowaną opcją terapeutyczną wobec pacjentów z HER2-dodatnimi nowotworami żołądka.	dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego [1], [36].
[56] EMA 2010	<p><u>Cel opracowania</u>: ocena zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.</p> <p><u>Analizowana populacja</u>: pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wykazujący ekspresję HER2 dodatnią.</p> <p><u>Interwencje</u>: trastuzumab.</p>	<p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.</p> <p>Badania włączone: o akronimie ToGA Bang Y.J i wsp. 2010.</p>	Bazując na wynikach badania o akronimie ToGA[1], uznano, iż trastuzumab stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem oraz cisplatyną jest zalecany w terapii pacjentów z HER2-dodatnim, przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii przeciwnowotworowej.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które dotyczyły stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu I linii pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego [1].

14.8. ANALIZA WYNIKÓW DLA SUBPOPULACJI POCHODZENIA AZJATYCKIEGO (JAPOŃCZYCY) BIORĄCEJ UDZIAŁ W BADANIU O AKRONIMIE ToGA

Dodatkowo w ramach badania o akronimie ToGA przeprowadzono również subanalizę wyników obejmującą pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończycy) opisaną w 3. referencjach [13]-[15] [2. publikacje pełnotekstowe [14] (Sawaki i wsp. 2012), [15] (Satoh i wsp. 2012); 1 abstrakt konferencyjny [13] (Sawaki i wsp. 2011)]. Zastosowane w powyższej subanalizie GA dawki leków wyniosły odpowiednio: trastuzumab podawany we wlewie dożylnym w dawce początkowej wynoszącej 8 mg/kg w pierwszym dniu pierwszego cyklu, a przez następne cykle podawano dawkę 6 mg/kg; kapecytabina podawana doustnie 2 razy dziennie przez 14 dni cyklu w dawce 1 000 mg/m²; cisplatyna podawana w postaci 2-godzinnej wlewu pierwszego dnia każdego cyklu w dawce 80 mg/m². Każdy cykl trwał 3 tygodnie (21 dni). Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Herceptin® (trastuzumab) [24], Xeloda® (kapecytabina) [122], Cisplatin Teva® (cisplatyna) [123]. W ramach subanalizy dotyczącej pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończycy) analizowano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej: czas przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn) [główny punkt końcowy badania], czas przeżycia wolny od progresji choroby (czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn, monitorowany co 6 tygodni), odpowiedź na leczenie (suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, oceniana co 4 tygodnie zgodnie z klasyfikacją RECIST; w przypadku pacjentów z nowotworem niepodlegającym ocenie, odpowiedź na leczenie mierzono za pomocą badań diagnostycznych), niepowodzenie leczenia (koniczność zastosowanie chemioterapii II rzutu w związku z wystąpieniem progresji choroby), ryzyko zgonu,

14.7. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

- z zakresu profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych (ogółem), ciężkich działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, z powodu wystąpienia działań niepożądanych (ogółem i/lub związanych z zastosowanym leczeniem).

Mediana okresu obserwacji w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej – 17,1 miesięcy [13]-[15].

Skuteczność kliniczna

Tabela 31. Skuteczność kliniczna trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cisplatyna względem podania samej chemioterapii według schematu: kapecytabina + cisplatyna; subpopulacja azjatycka – Japończycy – badania o akronimie ToGA.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=51 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna N=50 Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*	Komentarz	
Czas przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania]	[14]	15,9 [12; 25]	17,7 [12; 24]	1,00 [0,59; 1,69] ¹	p>0,05	Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podania samej chemioterapii wiąże się z porównywalnym : czasem przeżycia całkowitego oraz czasem przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego - Japończyków.	
				0,68 [0,36; 1,27] ²			
				0,82 [0,45; 1,50] ³			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	6,2 [5; 7]	5,6 [5; 7]	0,92 [0,60; 1,43] ¹	p>0,05			
			0,66 [0,40; 1,09] ²				
			0,81 [0,50; 1,30] ³				
Punkty końcowe		Grupa badana N=51 [%]	Grupa kontrolna N=50 [%]	Estymator [95% CI]	Wartość p		
Wskaźnik przeżycia po 6 miesiącach		92	92	B.d.	B.d.		
Wskaźnik przeżycia po 12 miesiącach		68	64				
Wskaźnik przeżycia po 18 miesiącach		48	49				
Wskaźnik przeżycia po 24 miesiącach		41	35				
Punkty końcowe		Grupa badana N=51 n (%)	Grupa kontrolna N=50 n (%)	RB/RR [95% CI]**	Wartość p**	NNT/ NNH [95% CI]**	Komentarz
Odpowiedź na leczenie[^]		29* (64,4%) N=45	24* (58,5%) N=41	RB=1,10 [0,79; 1,57]	p>0,05	-	Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cis

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Niepowodzenie leczenia#	41 (80,4%)	41 (82%)	RR=0,98 [0,80; 1,20]	p>0,05	-	platyna w porównaniu do podanie samej chemioterapii wiąże się z porównywalnym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ryzykiem wystąpienia niepowodzenia leczenia czy zgonu w subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego – Japończyków.
Przeżycie wolne od progresji choroby##	43 (84,3%)	40 (80,0%)	RB=1,05 [0,87; 1, 29]	p>0,05	-	
Ryzyko zgonu	28 (54,9%)	27 (54%)	RR=1,02 [0,71; 1,46]	p>0,05	-	

Grupa badana: trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: kapecytabina + cisplatyna. Mediana podawana w miesiącach. * Wartość p została określona przez Autorów analizy na podstawie wartości przedziału ufności dla parametru HR. * Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^ Oceniana u chorych z mierzalną chorobą. # Konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu u osób, u których wystąpiła progresja choroby (co najmniej 1 chemioterapia poza analizowanym leczeniem). ##Definiowane jako wystąpienie progresji choroby lub zgonu. B.d. – brak danych. ¹ Obliczenia wykonano nieskorygowaną analizą regresji Cox'a. ² Wstępnie planowana analiza wyników z wykorzystaniem skorygowanej analizy regresji Cox'a. ³ Analiza post-hoc z wykorzystaniem skorygowanej analizy regresji Cox'a.

Tabela 32. Czas przeżycia całkowitego w zależności od rodzaju czynnika stratyfikującego; subpopulacja azjatycka (Japończycy) badania o akronimie ToGA.

Analizowana subpopulacja	Ref.	Czas przeżycia całkowitego Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Choroba miejscowo zaawansowana vs choroba przerzutowa*	[14]	B.d.	0,00 [0,00; -]*	p=0,9902	Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego – Japończyków: <ul style="list-style-type: none"> o statusie HER2 dodatnim wyrażonym jako IHC 0/ FISH+, IHC 1+/ FISH+, IHC 3+/ FISH- wystąpi istotnie statystycznie (p<0,05) wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do IHC3+, o statusie HER2 dodatnim wyrażonym jako IHC 2+/ FISH+ w porównaniu do IHC 3+/ FISH+ oraz osób z zaawansowanym stopniem choroby w porównaniu do osób z chorobą przerzutową odnotowano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego. W przypadku powyższych subpopulacji (wyodrębnionych na podstawie stopnia ekspresji HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby) analizowanych w ramach badania o akronimie ToGA nie uzyskano dostępu do innych wyników z zakresu skuteczności klinicznej.
IHC 0/ FISH+ vs IHC 3+/ FISH+			5,31 [1,29; 21,86]	p=0,0208	
IHC 1+/ FISH+ vs IHC 3+/ FISH+			4,87 [1,73; 13,70]	p=0,0027	
IHC 2+/ FISH+ vs IHC 3+/ FISH+			1,53 [0,73; 3,18]	p=0,2578	
IHC 3+/ FISH- vs IHC 3+/ FISH+			25,66 [1,72; 382, 49]	p=0,0186	
Mężczyźni vs kobiety			0,16 [0,07; 0,41]	p<0,0001	
Wiek <60 lat vs wiek ≥60 lat			1,07 [0,54; 2,13]	p=0,8382	
Pierwotne umiejscowienie nowotworu: żołądek vs połączenie żołądkowo-przełykowe			0,68 [0,25; 1,87]	p=0,4559	
Choroba mierzalna vs choroba niemierzalna			0,95 [0,29; 3,05]	p=0,9268	
Liczba miejsc przerzutów: 1-4 vs >4			0,49 [0,22; 1,09]	p=0,0818	
Liczba zmian dających przerzuty: 1-2 vs >2	0,79 [0,41; 1,50]	p=0,4695			
Typ raka żołądka: rozlany vs jelitowy	3,24 [1,08; 9,70]	p=0,0356	<ul style="list-style-type: none"> w wieku <60 lat w porównaniu do osób w wieku ≥60 lat, z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w żołądku w porównaniu do połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą mierzalną w porównaniu do choroby niemierzalnej, u których wystąpiły miejsca przerzutów od 1. do 4. w porównaniu do >4, u których wystąpiły zmiany dające przerzuty od 1. do 2. w porównaniu do >2, z mieszanym rakiem żołądka w porównaniu do jelitowego, u których wystąpiły przerzuty trzewiowe w porównaniu do ich braku nie odnotowano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w 		

14.8. Analiza wyników dla subpopulacji pochodzenia azjatyckiego (Japończyków) biorącej udział w badaniu o akronimie ToGA

Analizowana subpopulacja	Ref.	Czas przeżycia całkowitego Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Typ raka żołądka: Mieszany vs jelitowy			0,91 [0,30; 2,71]	p=0,8644	zakresie czasu przeżycia całkowitego. Nie przeprowadzono analizy czasu przeżycia całkowitego w zakresie takich czynników jak: rodzaj otrzymywanej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (ponieważ wszyscy pacjenci otrzymywali chemioterapię zawierającą kapecytabinę), stopnia sprawności ECOG (ponieważ wszyscy chorzy mieli status 0-1) oraz w zależności od regionu geograficznego (ponieważ wszyscy chorzy pochodzili z Japonii).
Przerzuty trzewiowe: obecne vs brak			1,15 [0,48; 2,74]	p=0,7510	
Wcześniejsza resekcja żołądka: Przeprowadzona vs brak			0,22 [0,06; 0,75]	p=0,0159	
Wcześniejsza chemioterapia: Stosowano vs brak			27,72 [1,11; 694,38]	p=0,0432	

*Wstępnie planowana analiza wyników (N=101) z wykorzystaniem skorygowanej analizy regresji Cox'a.B.d. – brak danych.

Profil bezpieczeństwa

Każdy pacjent doświadczył co najmniej jednego działania niepożądanego. W żadnej z analizowanych grup nie wystąpiły takie działania niepożądane w 3. lub 4 stopniu nasilenia jak: łysienie, przebarwienia skóry, wysypka, zaburzenia pigmentacji skóry, zaburzenia związane z paznokciami, dreszcze, obrzęk, zaburzenia smaku, neuropatia czuciowa, czkawka, krwawienie z nosa, bezsenność, zapalenie nosogardzieli, ból pleców.

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu kapecytabina + cisplatyna względem braku leczenia z zastosowaniem trastuzumabu (rozumianego jako podanie samej chemioterapii według schematu kapecytabina + cisplatyna; subpopulacja azjatycka – Japończycy – badania o akronimie ToGA).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=51 n (%)	Grupa kontrolna N=50 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*	Komentarz
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	[14]	1 (2%)	4 (8%)	RR=0,25 [0,04; 1,56]	p>0,05	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Działania niepożądane (ogółem)		51 (100%)	50 (100%)	-	-	-	
Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia		43 (84%)	36 (72%)	RR=1,17 [0,95; 1,48]	p>0,05	-	
Działania niepożądane prowadzące do zgonu ^		2 (4%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,46; 119,86]	p>0,05	-	
Niehematologiczne działania niepożądane							
Nudności - bez względu na stopień nasilenia	[14]	44 (86%)	44 (88%)	RR=0,98 [0,83; 1,16]	p>0,05	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Nudności w 3. lub 4. stopniu nasilenia		7 (14%)	7 (14%)	RR=0,98 [0,38; 2,51]	p>0,05	-	
Wymioty - bez względu na stopień nasilenia		33 (65%)	28 (56%)	RR=1,16 [0,84; 1,61]	p>0,05	-	
Wymioty w 3. lub 4. stopniu		1 (2%)	2 (4%)	RR=0,49	p>0,05	-	

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=51 n (%)	Grupa kontrolna N=50 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*	Komentarz
nasilenia				[0,07; 3,64]			
Zaparcia - bez względu na stopień nasilenia		24 (47%)	24 (48%)	RR=0,98 [0,65; 1,48]	p>0,05	-	
Zaparcia w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365;23]	p>0,05	-	
Biegunka - bez względu na stopień nasilenia		23 (45%)	24 (48%)	RR=0,94 [0,62; 1,43]	p>0,05	-	
Biegunka w 3. lub 4. stopniu nasilenia		4 (8%)	2 (4%)	RR=1,96 [0,44; 8,90]	p>0,05	-	
Zapalenie jamy ustnej - bez względu na stopień nasilenia		29 (57%)	16 (32%)	RR=1,78 [1,13; 2,88]	p<0,05	NNH=5 [3; 19]	Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podanie samej chemioterapii wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej – bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 5. wystąpi zapalenie jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia).
Zapalenie jamy ustnej w 3. lub 4. stopniu nasilenia		0 (0%)	1 (2%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,69]	p>0,05	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół rękostopa) - bez względu na stopień nasilenia		21 (41%)	23 (46%)	RR=0,90 [0,57; 1,40]	p>0,05	-	
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół rękostopa) w 3. lub 4. stopniu nasilenia		0 (0%)	1 (2%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,69]	p>0,05	-	
Łysienie - bez względu na stopień nasilenia		12 (24%)	9 (18%)	RR=1,31 [0,62; 2,80]	p>0,05	-	
Przebarwienia skóry - bez względu na stopień nasilenia		6 (12%)	5 (10%)	RR=1,18 [0,40; 3,44]	p>0,05	-	
Wysypka - bez względu na stopień nasilenia		10 (20%)	5 (10%)	RR=1,96 [0,76; 5,19]	p>0,05	-	
Zaburzenia pigmentacji skóry - bez względu na stopień nasilenia		10 (20%)	7 (14%)	RR=1,40 [0,60; 3,33]	p>0,05	-	
Zaburzenia związane z paznokciami - bez względu na stopień nasilenia		5 (10%)	5 (10%)	RR=0,98 [0,32; 3,00]	p>0,05	-	
Jadłowstręt - bez względu na stopień nasilenia		43 (84%)	46 (92%)	RR=0,92 [0,77; 1,07]	p>0,05	-	
Jadłowstręt w 3. lub 4. stopniu nasilenia		12 (24%)	10 (20%)	RR=1,18 [0,57; 2,45]	p>0,05	-	

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=51 n (%)	Grupa kontrolna N=50 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*	Komentarz
Odwodnienie - bez względu na stopień nasilenia		3 (6%)	6 (12%)	RR=0,49 [0,14; 1,69]	p>0,05	-	
Odwodnienie w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (2%)	1 (2%)	RR=0,98 [0,10; 9,24]	p>0,05	-	
Zmęczenie - bez względu na stopień nasilenia		31 (61%)	26 (52%)	RR=1,17 [0,83; 1,67]	p>0,05	-	
Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu nasilenia		4 (8%)	4 (8%)	RR=0,98 [0,28; 3,42]	p>0,05	-	
Gorączka - bez względu na stopień nasilenia		19 (37%)	12 (24%)	RR=1,55 [0,86; 2,86]	p>0,05	-	
Gorączka w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365;23]	p>0,05	-	
Dreszcze - bez względu na stopień nasilenia		7 (14%)	0 (0%)	Peto OR=8,22 [1,78; 37,90]	p<0,05	NNH=8 [4; 17]	Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podanie samej chemioterapii wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia dreszczy – bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 8, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 8. wystąpią dreszcze bez względu na stopień nasilenia).
Obrzęk - bez względu na stopień nasilenia		19 (37%)	23 (46%)	RR=0,81 [0,51; 1,29]	p>0,05	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Neuropatia obwodowa - bez względu na stopień nasilenia		16 (31%)	10 (20%)	RR=1,57 [0,81; 3,12]	p>0,05	-	
Neuropatia obwodowa w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365;23]	p>0,05	-	
Zaburzenia smaku - bez względu na stopień nasilenia		13 (25%)	8 (16%)	RR=1,59 [0,74; 3,48]	p>0,05	-	
Neuropatia czuciowa - bez względu na stopień nasilenia		2 (4%)	11 (22%)	RR=0,18 [0,05; 0,67]	p<0,05	NNT=6 [4; 18]	Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podanie samej chemioterapii wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia neuropatii czuciowej – bez względu na stopień nasilenia (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 6. nie wystąpi neuropatia czuciowa bez względu na stopień nasilenia).
Zawroty głowy - bez względu na stopień nasilenia		5 (10%)	5 (10%)	RR=0,98 [0,32; 3,00]	p>0,05	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Zawroty głowy w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365;23]	p>0,05	-	
Czkawka - bez względu na stopień nasilenia		21 (41%)	16 (32%)	RR=1,29 [0,77; 2,18]	p>0,05	-	

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=51 n (%)	Grupa kontrolna N=50 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*	Komentarz	
Krwawienie z nosa - bez względu na stopień nasilenia		5 (10%)	3 (6%)	RR=1,63 [0,45; 5,96]	p>0,05	-		
Niewydolność nerek - bez względu na stopień nasilenia		32 (63%)	27 (54%)	RR=1,16 [0,83; 1,64]	p>0,05	-		
Niewydolność nerek w 3. lub 4. stopniu nasilenia		2 (4%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,46; 119,86]	p>0,05	-		
Nadciśnienie - bez względu na stopień nasilenia		4 (8%)	3 (6%)	RR=1,31 [0,34; 5,03]	p>0,05	-		
Nadciśnienie w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365;23]	p>0,05	-		
Utrata masy ciała - bez względu na stopień nasilenia		27 (53%)	13 (26%)	RR=2,04 [1,22; 3,52]	p<0,05	NNH=4 [3; 13]	Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podanie samej chemioterapii wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia utraty masy ciała – bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 4, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 4. wystąpi utraa masy ciała bez względu na stopień nasilenia).	
Utrata masy ciała w 3. lub 4. stopniu nasilenia		2 (4%)	1 (2%)	RR=1,96 [0,26; 14,73]	p>0,05	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.	
Wzrost masy ciała - bez względu na stopień nasilenia		10 (20%)	9 (18%)	RR=1,09 [0,49; 2,41]	p>0,05	-		
Wzrost masy ciała w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,25 [0,14; 365;23]	p>0,05	-		
Bezsennaść - bez względu na stopień nasilenia		11 (22%)	8 (16%)	RR=1,35 [0,61; 3,03]	p>0,05	-		
Zapalenie nosogardzieli - bez względu na stopień nasilenia		18 (35%)	6 (12%)	RR=2,94 [1,33; 6,76]	p<0,05	NNH=5 [3; 15]	Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do podanie samej chemioterapii wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia nosogardzieli – bez względu na stopień nasilenia (parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podanie leczenia z zastosowaniem trastuzumabu spowoduje, że u 1. chorego na 5. wystąpi zapalenie nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia).	
Ból pleców - bez względu na stopień nasilenia		5 (10%)	1 (2%)	RR=4,90 [0,80; 31,14]	p>0,05	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.	
Hematologiczne działania niepożądane								
Neutropenia - bez względu na stopień nasilenia		[14]	30 (59%)	34 (68%)	RR=0,87 [0,63; 1,17]	p>0,05	-	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Neutropenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	18 (35%)		20 (40%)	RR=0,88 [0,53; 1,46]	p>0,05	-		
Trombocytopenia - bez względu na stopień nasilenia	11 (22%)		8 (16%)	RR=1,35 [0,61; 3,03]	p>0,05	-		

14.8. Analiza wyników dla subpopulacji pochodzenia azjatyckiego (Japończyków) biorącej udział w badaniu o akronimie ToGA

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=51 n (%)	Grupa kontrolna N=50 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*	Komentarz
Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia		1 (2%)	3 (6%)	RR=0,33 [0,05; 2,20]	p>0,05	-	
Anemia - bez względu na stopień nasilenia		15 (29%)	11 (22%)	RR=1,34 [0,69; 2,61]	p>0,05	-	
Anemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia		13 (25%)	8 (16%)	RR=1,59 [0,74; 3,48]	p>0,05	-	
Gorączka w przebiegu neutropenii - bez względu na stopień nasilenia		5 (10%)	3 (6%)	RR=1,63 [0,45; 5,96]	p>0,05	-	
Gorączka w przebiegu neutropenii w 3. lub 4. stopniu nasilenia		5 (10%)	3 (6%)	RR=1,63 [0,45; 5,96]	p>0,05	-	

Grupa badana: trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna. Grupa kontrolna: kapecytabina + cisplatyna. Działania niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów. ^ Niewydolność serca i niestabilna dławica piersiowa – działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem (1 przypadek) oraz perforacja przewodu pokarmowego (1 przypadek). * Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 34. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie ToGA [1]-[12] (oraz subanalizy opisane w referencjach [1], [11]-[12]; [13]-[15]).

[ref]	Badanie o akronimie ToGA		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest przeprowadzone bez zamaskowania próby – badanie otwarte (ang. <i>open label</i>).
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 4 osoby w grupie badanej oraz 6 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację centralną przy użyciu systemu głosowego.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Uwzględnione badania o niższej wiarygodności [16]-[18], [19], [36], [37] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej [16]-[18], [19],[36], [37]. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

14.11. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 35. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis			
Ocena statusu HER2	Skala oceny barwienia metodą IHC			
	Skala	Materiał chirurgiczny 0-wzór barwienia	Materiał biopsyjny - wzór barwienia	Wynik oceny nadekspresji HER2
	0	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w <10% komórek guza.	Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej jakiegokolwiek komórki guza.	Negatywny.
	1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w ≥10% komórek guza; w komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej.	Grupa komórek nowotworowych z bladym/ledwie zauważalnym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek.	Negatywny.
	2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w ≥10% komórek guza.	Grupa komórek nowotworowych z lekkim do umiarkowanego całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek.	Wątpliwy.
3+	Silne całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w ≥10% komórek guza.	Grupa komórek nowotworowych z silnym całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek.	Dodatni.	
Klasyfikacja stopnia sprawności ECOG	Omówione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [84].			
Skala odpowiedzi na leczenie na podstawie klasyfikacji RECIST	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete Response</i>, CR): całkowite zniknięcie zmian; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.</p> <p>Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>Partial Response</i>, PR): zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów.</p> <p>Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>, PD): zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.</p> <p>Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i>, SD): sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.</p>			
Kwestionariusz oceniający jakość życia – QLQ-C30	Został utworzony przez <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC). Służy do oceny ogólnej jakości życia pacjentów z chorobami nowotworowymi. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu (AP;13), duszności (DY;8), bezsenność (SL;11), zaparcia (CO;16), biegunka (DI;17) oraz trudności finansowe będące			

	konsekwencją choroby (F1;28).
Kwestionariusz oceniający jakość życia – QLQ-STO22	Został utworzony przez <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC). Stosowany jako część dodatkowa do kwestionariusza QLQ-C30, u chorych na raka żołądka.
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.

14.12. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 36. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego (o akronimie ToGA) dotyczącego zastosowania trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna [redacted] chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Badanie o akronimie ToGA: subpopulacja pacjentów IHC3+ lub IHC2+/FISH+[1],[12], [24], [52]; populacja ogólna [1]-[12]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , otwarte	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna - subpopulacja pacjentów IHC2+/FISH+ lub IHC3+, choroba przerzutowa (brak dostępu do innych danych z zakresu skuteczności klinicznej)	
Czas przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania]	
IHC2+/FISH+ lub IHC3+	HR=0,65 [0,51; 0,83], p<0,05
Choroba przerzutowa	HR=0,73 [0,59; 0,90], p<0,05
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	
IHC2+/FISH+ lub IHC3+	HR=0,64 [0,51; 0,79], p<0,05
Skuteczność kliniczna – populacja ogólna	
Czas przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania]	HR=0,74 [0,60; 0,91], p=0,0046
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	HR=0,71 [0,59; 0,85], p=0,0002
Odpowiedź na leczenie	RB=1,37 [1,13; 1,68], p<0,05
Stabilna choroba	RB=0,91 [0,72; 1,14], p>0,05
Progresja choroby	RR=0,65 [0,44; 0,96], p<0,05
Niepowodzenie leczenia	RR=0,98 [0,91; 1,05], p>0,05
Kontrola choroby	RB=1,14 [1,03; 1,26], p<0,05
Ryzyko zgonu	RR=0,91 [0,79; 1,03], p<0,05
Jakość życia	Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy odnośnie wpływu leczenia na ogólną jakość życia, a także w odniesieniu do poszczególnych aspektów ocenianych w kwestionariuszach. Wyniki analizy Q-TWIST potwierdziły, że dodanie trastuzumabu do schematu chemioterapeutycznego przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego bez negatywnego wpływu na jakość życia oraz bezpieczeństwo chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.
Profil bezpieczeństwa – subpopulacja pacjentów IHC3+ (brak dostępu do danych z tego zakresu)	
Profil bezpieczeństwa – populacja ogólna	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	RR=0,73 [0,48; 1,12], p>0,05
Działania niepożądane (ogółem)	RR=1,01 [0,99; 1,04], p>0,05
Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia	RR=1,00 [0,90; 1,12], p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia	RR=1,02 [0,95; 1,10], p>0,05
Działania niepożądane prowadzące do śmierci w ciągu 60-ciu dni	RR=0,74 [0,39; 1,40], p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do śmierci	RR=3,29 [0,99; 11,00], p>0,05
Zaburzenia serca	RR=0,49 [0,06; 3,75], p>0,05

Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia sercowe	RR=0,93 [0,49; 1,75], p>0,05
Zdarzenia sercowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia	RR=0,44 [0,14; 1,33], p>0,05
Zaburzenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	RR=4,34 [1,10; 17,34], p<0,05

*Wstępnie planowana analiza wyników. ** Analiza post-hoc.

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 37. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
Badanie eksperymentalne	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
Badanie opisowe	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 38. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 39. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie	+2

Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1	dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 40. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 41. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 42. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.