



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 PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).



LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

[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 rozlanej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	12
2.1.OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	13
2.2.KLASYFIKACJA	14
2.3.ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA	15
2.4.OBJAWY, ROZPOZNANIE ORAZ OCENA STATUSU HER2	16
2.5.OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA	19
2.6.ROKOWANIE	21
2.7.EPIDEMIOLOGIA	23
2.8.METODY LECZENIA	27
2.9.MOŻLIWOŚCI LECZENIA SYSTEMOWEGO DLA CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO	28
2.10.WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	30
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	35
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	35
4.1.WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	36
4.2.PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	38
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	41
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W RAKU ŻOŁĄDKA (ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM SUBPOPULACJI CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ)	42
6.1.OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	42
6.2.OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	43
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	46
7.1.ASPEKTY REFUNDACYJNE	46
7.2.ASPEKTY KOSZTOWE	48
8. BIBLIOGRAFIA	58
9. SPIS TABEL	61
10. ANEKS	62
10.1.CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	62
10.2.DODATKOWE TABELLE	70

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Raka
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Europejska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> ; Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
AMP	ang. <i>Adjusted for Multiple Primaries</i> ; Życiowe ryzyko zachorowania
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASPAT	Aminotransferaza asparaginowa
AUGSGBI	ang. <i>Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland</i> ; Brytyjskie i irlandzkie Stowarzyszenie Chirurgów górnego odcinka przewodu pokarmowego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BASO	ang. <i>British Association of Surgical Oncology</i> ; Brytyjskie Stowarzyszenie Chirurgów Onkologicznych
bd.	Brak danych
BRCA2 (gen)	ang. <i>Breast cancer type 2 susceptibility protein</i> ; Ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13, jego mutacje prowadzą do zwiększonego ryzyka raka sutka i jajnika
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology (BSG)</i> ; Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CDH1 (gen)	Gen supresorowy nowotworu
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CF / FUP	Chemioterapia według schematu: cisplatyna + 5-fluorouracyl / 5-fluorouracyl + cisplatyna
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CISH	Technika hybrydyzacji in situ
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
COSA	ang. <i>Clinical Oncological Society of Australia</i> ; Australijskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
CPT-11 + FU/LV	Chemioterapia według schematu: irynotekan + wolinian wapniowy + 5-fluorouracyl
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CT	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
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

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 problemu decyzyjnego (APD).



ELF	Chemioterapia według schematu: folinian wapnia + etopozyd + 5-fluorouracyl
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EOF	Chemioterapia według schematu: epirubicyna + okskarbazepina + 5-fluorouracyl
EOX	Chemioterapia według schematu: epirubicyna + okskarbazepina + kapecytabina
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Meczyniej
EUROCARE-4	Akronim badania epidemiologicznego dotyczącego przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w oparciu o dane gromadzone w rejestrach populacyjnych w Europie
FAMTX	Chemioterapia według schematu: 5-fluorouracyl + doksorubicyna + metotreksat
FISH	ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> ; Technika hybrydyzacji <i>in situ</i>
GLOBOCAN 2008	Akronim badania epidemiologicznego dotyczącego wskaźników zapadalności, umieralności na choroby nowotworowe na świecie
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
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
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
JGCS	ang. <i>Japanese Gastric Cancer Society</i> ; Japońskie Towarzystwo ds. raka żołądka
LEVF	ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> ; Fracja wyrzutowa lewej komory serca
MCF	Chemioterapia według schematu: mytomycyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl
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
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut ds. Doskonalenia Leczenia Klinicznego
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Całkowite przeżycie
p185 (białko)	Kodowane przez gen HER-2 jest glikoproteiną o charakterze transmembranowego receptora hormonów peptydowych z wewnątrzkomórkową domeną o właściwościach kinazy tyrozynowej i zewnątrzkomórkową domeną będącą chwytnikiem ligandów.
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
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
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> ; Skala odpowiedzi na leczenie
RTG	Technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
SEOM	hiszp. <i>Sociedad Española de Oncología Médica</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
SISH	ang. <i>Silver in situ hybridization</i> ; Technika hybrydyzacji <i>in situ</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TNM	ang. <i>Tumor, Nodes, Metastases</i> ; System klasyfikacji stopnia zaawansowania guza
ToGA	Akronim badania klinicznego dotyczącego zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: 5-fluorouracyl + cisplatyna/ kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do samej chemioterapii w leczeniu chorych z HER2 dodatnim rakiem żołądka z przerzutami.
TP53 (gen)	Onkogen
TTP	ang. <i>Time to Progression</i> ; Czas do wystąpienia progresji choroby
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
XP	Chemioterapia według schematu: kapecytabina + cisplatyna

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 problemu decyzyjnego (APD).



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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
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.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) 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 (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [5]), spełniających kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [55].

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), trastuzumab w analizowanym wskazaniu należy stosować w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną. Ponadto, trastuzumab powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+ [5].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu ubiegania się o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin[®] (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w analizowanym wskazaniu. W ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego NFZ włączani będą chorzy spełniający m.in. takie kryteria włączenia jak: nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka określaną jako IHC2+ z potwierdzeniem amplifikacji w badaniu hybrydyzacji in situ lub wynik IHC3+ oraz histologicznie rozpoznany gruczolakorak żołądka z obecnością przerzutów odległych [55].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention,*

comparison, outcome; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [5]), spełniający kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [55],

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną,

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi podanie wyłącznie chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: 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, stabilizacja choroby, kontrola choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie, jakość życia) oraz profilu bezpieczeństwa (m.in. ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych, w tym ciężkich i poważnych działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Rak żołądka to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka. Zazwyczaj powstaje on w zmienionej zapalenie błonie śluzowej. Przewlekłe zapalenie będące źródłem nowotworu prowadzi do zaniku błony śluzowej i w konsekwencji do powstania w niej zmian metaplastycznych [73]. Spośród wszystkich nowotworów żołądka najczęściej występuje gruczolakorak (około 90-95% przypadków), który wywodzi się z komórek nabłonka gruczołowego żołądka [33].

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).



Pomimo, iż w Polsce (podobnie jak na całym świecie) systematycznie zmniejsza się zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów żołądka, jednak wciąż wartości tych współczynników epidemiologicznych należą do najwyższych w Europie (podobnie jak w Słowenii i na Węgrzech) [18].

Istotne z punktu widzenia rozpoznania choroby jest jej potwierdzenie w badaniu histopatologicznym wraz z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. Podstawowym sposobem oceny receptora HER2 jest immunohistochemiczne określenie nadekspresji (HER2+++), a w przypadkach o granicznej wartości (HER2++) dodatkowo można określić amplifikację genu HER2 metodą FISH. Nadekspresja lub amplifikacja HER2 zależą od typu histologicznego raka oraz jego lokalizacji [18]. HER2 dodatni nowotwór występuje u około 6-35% pacjentów z rakiem żołądka (dane na podstawie opracowania [38], w którym podkreślono, że uzyskanie tak szerokiego przedziału może być spowodowane małą liczebnością próby oraz różnicami wynikającymi z systemu oceny); z kolei na podstawie wyników badania o akronimie ToGA (badanie rejestracyjne dla trastuzumabu w analizowanym wskazaniu) [56] oraz opracowania [77] 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-przełykowym [18].

Trastuzumab jest pierwszym biologicznym lekiem (terapia celowana), który pozwala na uzyskanie korzyści pod względem wydłużenia mediany całkowitych przeżyć u chorych na zaawansowanego i nieoperacyjnego lub uogólnionego raka żołądka, z nadekspresją receptora HER2, u których nie stosowano wcześniej przeciwnowotworowego leczenia z powodu choroby uogólnionej [79]. 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 [5]. Oprócz analizowanego wskazania trastuzumab ma również zastosowanie w leczeniu chorych z HER2 dodatnim: rakiem piersi z przerzutami lub wczesnym rakiem piersi [5].

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 rozsianej jest zastosowanie trójlekowego schematu chemioterapii: **trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna**

opinia ankietowanych ekspertów klinicznych [86], Polskie Towarzystwo Onkologiczne [18], *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology, the British Association of Surgical Oncology* [23], *Spanish Society of Medical Oncology* [25], *National Comprehensive Cancer Network* [27], *National Cancer Institute* [28], *Cancer Care Ontario* [30], *European Society for Medical Oncology* [33], *Alberta Health Services* [34], [85]).

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 [6] oraz rekomendacji Prezesa AOTM nr 84/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku [7]).

Trastuzumab stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem 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 rozsianej **jest rekomendowany przez**

następujące światowe agencje oceny technologii medycznych: **brytyjskie NICE** (2010) [11], **francuskie HAS** (2011) [15], oraz **belgijskie INAMI** (2010) [8] (stan na: 05.06.2013 rok).

WNIOSKI REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH PROBLEMU DECYZYJNEGO	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW ANALIZY
--	-----------	---------------------

Obecnie produkt leczniczy Herceptin® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (kod: 03.0000.309.02)” [65], w grupie limitowej 1082.0 Trastuzumabum [4] oraz w przypadku stosowania trastuzumabu w analizowanym wskazaniu – w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego chemioterapia niestandardowa.

[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 rozsianej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) podawanego w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem 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 rozsianej (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [5]), spełniających kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [55].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania trastuzumabu w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Herceptin®; trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących trastuzumabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Herceptin[®] (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [5] dla stosowania ocenianej technologii lekowej (trastuzumab, produkt leczniczy Herceptin[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stanowią chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej, spełniający kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [55].

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), trastuzumab powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+ [5]. Jest to również populacja odpowiadająca charakterystyce pacjentów włączonych w ramach badania rejestracyjnego dla trastuzumabu w tym wskazaniu – badania o akronimie ToGA [56].

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Herceptin[®] (trastuzumab) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia trastuzumabem w ramach programu zostało przedstawione w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 rozsianej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



-			

[REDACTED]

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rak żołądka (ang. *gastric cancer* lub *stomach cancer*) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka. Zazwyczaj powstaje on w zmienionej zapalenie błonie śluzowej. Przewlekłe zapalenie będące źródłem nowotworu prowadzi do zaniku błony śluzowej i w konsekwencji do powstania w niej zmian metaplastycznych [73]. Rak żołądka należy do najczęstszych nowotworów złośliwych i stanowi około 90% wszystkich nowotworów tego narządu [42]. Spośród wszystkich nowotworów żołądka najczęściej występuje gruczolakorak [18], [33] (około 90-95% przypadków), który wywodzi się z komórek nabłonka gruczołowego żołądka. Pozostałe 5-10% nowotworów żołądka to: chłoniaki, mięsaki, rakowiaki czy guzy stromalne [33].

Nadekspresja lub amplifikacja HER2 zależą od typu histologicznego raka oraz jego lokalizacji [18]. HER2 dodatni nowotwór występuje u około 6-35% pacjentów z rakiem żołądka (dane na podstawie opracowania [38], 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) [56] oraz opracowania [77] 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[18]. 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 stanu HER2 [18].

2.2. KLASYFIKACJA

Możemy wyróżnić trzy najczęściej stosowane klasyfikacje histologicznego podziału raka żołądka tj. klasyfikacja według: Lournéa, Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) oraz Goseki. Dwie pierwsze klasyfikacje są stosowane we wskazaniu nowotworu żołądka jako rutynowe i obligatoryjne, trzecia natomiast jest klasyfikacją dodatkowo rekomendowaną [72], [73].

Klasyfikacja według Lournéa to klasyfikacja histokliniczna, uwzględniająca morfologię komórek i sposób naciekania. Na jej podstawie możemy wyróżnić dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka: jelitowy oraz rozlany. Ponadto, klasyfikacja ta ma znaczenie rokownicze, jak również przydatna jest w trakcie podejmowania decyzji klinicznych [18].

Klasyfikacja WHO to najczęściej wykorzystywany system histologiczny podziału raka żołądka [73].

Klasyfikacja według Goseki, w której wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania na podstawie zróżnicowania cewek gruczołowych, a także zawartości śluzu wewnątrzkomórkowego [72]. Ma ona znaczenie prognostyczne u chorych poddanych potencjalnie leczniczemu zabiegowi operacyjnemu [73] (w opinii niektórych badaczy stanowi ona predyktor przeżywalności odległej oraz ma istotną wartość rokowniczą, która jest niezależna od stopnia zaawansowania nowotworu [72]). Zaletą tego podziału jest jasność kryteriów, która pozwala przypisać przypadek do danej grupy, a tym samym łatwość w dokonaniu podziału oraz relatywnie wysoka powtarzalność wyników w przypadku oceny dokonywanej niezależnie [73].

W ujęciu makroskopowym możemy wyróżnić: **klasyfikację JGCS** (ang. *Japanese Gastric Cancer Society*) opisującą 6 typów raka żołądka [61] oraz **klasyfikację według Bormanna**, opisującą 4 typy raka żołądka [73]. Z kolei w przypadku gruczolakoraków okolicy połączenia żołądkowo-przełykowego stosuje się **klasyfikację według Siewerta**, według której nowotwory te można podzielić na 3 typy [73].

Szczegółowe omówienie wszystkich wymienionych powyżej klasyfikacji zostało przedstawione w postaci tabelarycznej w rozdziale 10.2. niniejszego opracowania.

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).



2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

2.3.1. ETIOLOGIA

Rak żołądka to choroba, której etiologia jest złożona i wieloczynnikowa, a bezpośrednia przyczyna jego powstawania nie jest poznana [73]. Do rozwoju raka żołądka dochodzi w wyniku współdziałania czynników środowiskowych, jak również nagromadzenia specyficznych zmian genetycznych [74]. Współwystępowanie niekorzystnych czynników np. środowiskowych (szczegółowo omówione w rozdziale 2.3.2.) może prowadzić do wystąpienia sekwencji następujących zmian morfologicznych: przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej => metaplazja => dysplazja => wczesny rak => zaawansowany rak [73].

Z patogenetycznego punktu widzenia można wyróżnić 4 rodzaje raka żołądka: sporadyczny (>80% przypadków), wrodzony, wieku młodego oraz kikutu żołądka [18].

2.3.2. CZYNNIKI RYZYKA

Na rozwój raka żołądka ma wpływ wiele czynników, zarówno środowiskowych (w tym również bakteryjnych), jak i genetycznych [73], [74], jednak w tym przypadku istotniejsze znaczenie mają czynniki środowiskowe [73].

Środowiskowymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka żołądka są [18], [73], [74]:

- nawyki żywieniowe,
- dieta obfita w pokarmy konserwowane, słone, wędzone, marynowane (produkty o dużej zawartości azotynów),
- niskie spożycie warzyw i owoców,
- spożywanie alkoholu,
- palenie papierosów (powoduje wzrost ryzyka wystąpienia raka żołądka o 60% u mężczyzn i o 20% u kobiet względem osób niepalących [74]),
- wykonywany zawód (np. rybacy, górnicy, operatorzy dużych maszyn), ekspozycja na związki nitrozowe oraz promieniowanie.

Ryzyko występowania raka żołądka jest odwrotnie skorelowane ze statusem socjalno-ekonomicznym. Wysoka pozycja socjalno-ekonomiczna prowadzi do redukcji ryzyka jego wystąpienia [74].

Genetyczne predyspozycje do raka żołądka przejawiają się w związku z występowaniem [73], [74]:

- rodzinnego raka żołądka o charakterze rozlanym (związanego z występowaniem mutacji w genie CDH1 [74]),
- mutacji w genie TP53 (zespół Li-Fraumeni) lub genu BRCA2,
- grupy krwi A,
- otyłości,
- zespół Lyncha lub innych zespołów polipowatości przewodu pokarmowego (polipowatość rodzinna, zespół Peutza-Jeghersa) [73].

Zaledwie 8–10% zachorowań na raka żołądka wiąże się w mniejszym lub większym stopniu z występowaniem rodzinnym. Rak żołądka częściej występuje w rodzinach z dziedziczną mutacją w obrębie genu TP53 (zespół Li-Fraumeni) lub genu BRCA2 [73].

Choroby predysponujące do powstawania raka żołądka to [18], [73], [74]:

- przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka (stwierdzenie zakażenia *Helicobacter pylori*; jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego [18]),
- niedokrwistość złośliwa (Addisona-Biermera),
- częściowa resekcja żołądka lub zespolenie żołądkowo-jelitowe,
- polipy gruczołowe,
- choroba Ménériera,
- gruczolaki błony śluzowej żołądka.

Warto również wspomnieć, że w Polsce nie prowadzi się badań przesiewowych w kierunku wykrywania raka żołądka. W krajach (np. Japonia), gdzie ryzyko zachorowania na ten rodzaj nowotworu jest wysokie prowadzony jest program przesiewowy z wykorzystaniem metod radiologicznych i endoskopowych [18].

2.4. OBJAWY, ROZPOZNIANIE ORAZ OCENA STATUSU HER2

2.4.1. OBJAWY I ROZPOZNIANIE

Wczesne postaci raka żołądka nie dają charakterystycznych objawów [18], [42], pojawiają się one dopiero w późnej fazie rozwoju choroby, kiedy to leczenie jest utrudnione lub niekiedy nawet niemożliwe [74]. Zaawansowane postaci raka żołądka cechują się występowaniem następujących niecharakterystycznych objawów: stałym oraz słabym bólem w nadbrzuszu, zmniejszeniem masy ciała (chudnięcie) i niedożywienie związane z utratą apetytu, nudnościami [18],[74], uczuciem sytości poposiłkowej, objawami wynikającymi z niedokrwistości [18] czy krwistymi wymiotami, niestrawnością

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).



oraz osłabieniem [74]. Zaawansowana postać choroby może się również objawiać wyczuwalnym w badaniu przedmiotowym: guzem, puchliwą brzuszną i symptomami przerzutów [18]. Zlekceważenie występowania powyższych objawów prowadzi do sytuacji, w której ponad 50% chorych trafia do lekarza za późno [74].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez Polską Unię Onkologii (PUO) w 2011 roku, rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym (biopsja), łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2 [18]. Szczegółowe omówienie zasad oceny stanu HER2 przedstawiono w rozdziale poniżej.

Najlepszą metodę diagnostyczną, która umożliwia pobranie do badania histologicznego (biopsja) materiału decydującego o rozpoznaniu choroby stanowi gastroscopia (należy pobrać co najmniej 6 wycinków, w tym jeden z dna owrzodzenia, jeżeli jest ono obecne) [18]. Badanie takie powinno być wykonywane zawsze w sytuacji, kiedy występują dolegliwości ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (bez względu na wiek, nasilenie oraz czas występowania dolegliwości u chorego). Dzięki podjęciu takich działań zwiększają się szanse na wykrycie raka żołądka we wczesnych stadiach zaawansowania [73]. Porównywalną z innymi badaniami obrazowymi skuteczność diagnostyczną ma również endosonografia (jedynie w przypadku wczesnych postaci nowotworu charakteryzuje się ona większą przydatnością) [18].

Przed rozpoczęciem leczenia (bez względu na stopień referencyjności oddziały) w każdym przypadku rozpoznanego raka żołądka należy przeprowadzić:

- badanie kliniczne (badanie przedmiotowe, morfologia krwi, różnicowanie wątroby, nerek),
- badania czynnościowe,
- endoskopowe badanie górnego odcinka przewodu pokarmowego,
- badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej,
- badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej [33], [73].

W celu dokonania dokładniejszej oceny stopnia zaawansowania, jak również w przypadkach niejednoznacznych zaleca się dodatkowo wykonanie:

- badania komputerowej tomografii (CT) brzucha, miednicy, klatki piersiowej,
- endoskopowego badania ultrasonograficznego,
- laparoskopii zwiadowczej (w przypadkach wątpliwych w celu uniknięcia niepotrzebnej laparotomii) [18], [73].

2.4.2. OCENA STATUSU HER2

Zjawisko nadekspresji receptorowego białka HER2 u chorych na raka żołądka w 1986 roku opisali Sakai i wsp. [79]. Białko HER2 (p185) należy do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu, które występują powszechnie na komórkach prawidłowego nabłonka. HER2 jest receptorem kinazy tyrozynowej i kodowane jest przez gen znajdujący się na chromosomie 17q21. Nadekspersja i/albo amplifikacja HER2 jest przyczyną nadmiernego, gwałtownego wzrostu, podziału, przetrwania i migracji komórek nowotworowych, powodując szybki rozrost guza i powstawanie przerzutów[38]. **Właściwe oznaczenie stanu HER2 jest istotne dla prognozowania przebiegu choroby oraz zastosowania właściwego leczenia** [79].

Wycinki biopsji guza powinny być zatem dokładnie, rutynowo badane w kierunku obecności HER2, przy użyciu testów immunohistochemicznych (IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) [38]. **Test immunohistochemiczny(IHC)** to standardowe badanie w Polsce umożliwiające określenie nadekspresji (HER2+++) [18] (liczba cząsteczek receptora na powierzchni komórki [79]). 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 — nadekspersja HER2) [79]. **Test fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH)** stosowany w przypadkach granicznej wartości (HER2++) w celu oceny amplifikacji genu HER2 [18]; 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 komórce nowotworowej do liczby centromerów chromosomu 17 jest większy lub równy 2 [79].

Jak wynika z przeprowadzonych badań, u chorych na raka żołądka, u których wykonano testy FISH i IHC wykazano związek pomiędzy wzmocnieniem genu HER2 oraz występowaniem nadmiernej ekspresji białka HER2. Zgodność pomiędzy obiema próbami jest relatywnie duża i wynosi 86,9-96,4% [77]. Wyniki tych badań potwierdzają, że wzmocnienie genu HER2 wywołuje taką samą nadmierną ekspresję białka HER2 w raku żołądka, jak w raku piersi.

W raku piersi nadmierną ekspresję HER2 stwierdza się u około 20-25% pacjentek [77], w nowotworach żołądka w około 20-22% przypadków[56], [77]. Potwierdzają to również badania, gdzie średnia ważona występowania HER2 dodatniego raka żołądka, obliczona na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań z ≥ 100 pacjentami, wynosi 19% [77].

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 problemu decyzyjnego (APD).



Zarówno w raku piersi, jak i raku żołądka ekspresja tego receptora jest uznawana za jeden z czynników wpływających na gorsze rokowanie w tych chorobach [77], [78]. Potwierdzono, że chorzy na raka piersi lub żołądka, u których występuje nowotwór HER2 dodatni, wykazują się znacząco gorszym przeżyciem w porównaniu do chorych na raka HER2 ujemnego [78].

2.5. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Stopień zaawansowania klinicznego (ang. *staging*) raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego polega na określeniu przy użyciu skali numerycznej stopnia zaawansowania miejscowego, regionalnego i ogólnoustrojowego nowotworu. Podobnie, jak w przypadku innych nowotworów, rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego jest oceniany na podstawie klasyfikacji TNM (ang. *tumor, nodes, metastases*) stworzonej przez AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*). Klasyfikacja ta ma znaczenie przy wyborze metody leczenia, a szczególnie w kwalifikacji pacjenta do leczenia operacyjnego (przedoperacyjna ocena stopnia zaawansowania raka żołądka jest kluczowa dla ustalenia prognozy oraz zaplanowania optymalnego leczenia).

Aktualna siódma wersja klasyfikacji została opracowana przez AJCC w 2010 roku i na jej podstawie wyróżniamy następujące stopnie zaawansowania raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, które zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja raka żołądka oraz raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego według zaawansowania klinicznego TNM (klasyfikacja opracowana przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) w 2010 roku (wersja 7)) [39], [40].

Cecha	Stopień	Opis	
		Rak żołądka [39]	Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [40]
Guz pierwotny (cecha T) (a)	TX	Nie można ocenić guza pierwotnego.	
	T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego.	
	Tis	Rak przedinwazyjny (<i>carcinoma in situ</i>): nowotwór śródbłonkowy nienaciekający blaszki właściwej błony śluzowej.	Dysplazja dużego stopnia (b).
	T1	Guz nacieka blaszkę właściwą, blaszkę mięśniową błony śluzowej lub warstwę podśluzową (c). T1a – Guz nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej. T1b – Guz nacieka warstwę podśluzową.	
	T2	Guz nacieka warstwę mięśniową (A).	Guz nacieka warstwę mięśniową.
	T3	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod warstwą surowiczą, ale nie nacieka otrzewnej trzewnej ani otaczających struktur (B), (C).	Guz nacieka przydanek (zewnątrzną warstwę ściany przełyku, którą stanowi okołoprzełykowa tkanka łączna).
	T4	Guz nacieka otrzewną trzewną lub sąsiadujące struktury (B), (C). T4a – Guz nacieka otrzewną trzewną. T4b – Guz nacieka sąsiadujące struktury.	Guz nacieka struktury sąsiadujące z przełykiem. T4a – Guz możliwy do usunięcia operacyjnego, naciekający opłucną, osierdzie lub przeponę.

Cecha	Stopień	Opis	
		Rak żołądka [39]	Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [40]
			T4b – Guz niemożliwy do usunięcia operacyjnego, naciekający pozostałe struktury sąsiadujące z przełykiem, takie jak aorta, trzon kręgu, tchawica itd.
Regionalne węzły chłonne (cecha N) (d)	NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych.	
	N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.	
	N1	Stwierdza się przerzuty w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych.	
	N2	Stwierdza się przerzuty w 3-6 regionalnych węzłach chłonnych.	
	N3	Stwierdza się przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych.	
Przerzuty odległe (cecha M)	M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych.	
	M1	Obecne są przerzuty odległe.	

(A) Nowotwór może naciekać warstwę mięśniową ściany żołądka i szerzyć się więzadłem żołądkowo-okrężniczym i żołądkowo-wątrobowym albo siecią większą lub mniejszą, jednak nie przerywa ciągłości otrzewnej trzewnej pokrywającej wymienione struktury - w takim przypadku guz jest klasyfikowany jako T3. Jeśli ciągłość otrzewnej trzewnej pokrywającej więzadła żołądkowe lub sieć zostanie przerwana, guz należy zaklasyfikować jako T4. (B) Do struktur/narządów sąsiednich zalicza się: śledzionę, okrężnicę poprzeczną, wątrobę, przeponę, trzustkę, ścianę jamy brzusznej, nadnercze, nerkę, jelito cienkie i przestrzeń zaozłonową. (C) Śródściennie szerzenie się nowotworu do dwunastnicy i przełyku klasyfikuje się, biorąc pod uwagę największą głębokość naciekania w wymienionych odcinkach przewodu pokarmowego, w tym także w obrębie żołądka.

(a) dotyczy raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego: W opisie należy podać przynajmniej największy wymiar guza, a w przypadku obecności mnogich guzów należy przy kategorii T użyć sufiksu (m), tj. T(m). (b) Pojęcie dysplazji dużego stopnia obejmuje wszystkie przypadki obecności nowotworowego nabłonka, bez cech naciekania, które uprzednio określano jako raka przedinwazyjnego (*carcinoma in situ*). Pojęcia raka przedinwazyjnego nie używa się obecnie w odniesieniu do nabłonka walcowatego w żadnym odcinku przewodu pokarmowego. (c) Ściana przełyku posiada trzy warstwy: błonę śluzową, warstwę podśluzową i warstwę mięśniową. W błonie śluzowej wyróżnia się trzy warstwy: nabłonek (m1), blaszkę właściwą (m2) i blaszkę mięśniową (m3). W obrębie warstwy podśluzowej nie ma punktów charakterystycznych, umożliwiających analogiczny podział, jednak niektórzy autorzy dzielą tę warstwę na trzy części: wewnętrzną (sm1), środkową (sm2) i zewnętrzną (sm3). Warstwa mięśniowa jest zbudowana z warstwy wewnętrznej (okrężnej) i zewnętrznej (podłużnej). (d) W raporcie patologicznym należy zaznaczyć całkowitą liczbę przebadanych regionalnych węzłów chłonnych oraz całkowitą liczbę regionalnych węzłów chłonnych, w których stwierdzono obecność przerzutów.

Na podstawie oceny wymienionych wyżej cech (T, N, M) określa się cztery stopnie zaawansowania klinicznego raka żołądka/ raka połączenia przełykowo-żołądkowego. Stopień I to nowotwór ograniczony do jednego narządu, stopień II występuje w momencie, gdy nowotwór zajmuje narząd i daje przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, stopień III, kiedy dochodzi do rozległego zajęcia lokoregionalnego oraz stopień IV to nowotwór zaawansowany z przerzutami do odległych narządów [41].

Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka żołądka oraz raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego według klasyfikacji TNM opracowanej przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) w 2010 roku (wersja 7) [39], [40].

Stopień	Rak żołądka [39]			Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [40]		
	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0	Tis (HGD)	N0	M0
IA	T1	N0	M0	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0	T1	N0	M0
	T1	N1	M0	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0	T2	N0	M0
	T2	N1	M0			

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 problemu decyzyjnego (APD).



Stopień	Rak żołądka [39]			Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [40]		
	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Cecha T	Cecha N	Cecha M
	T1	N2	M0			
IIB	T4a	N0	M0	T3	N0	M0
	T3	N1	M0			
	T2	N2	M0	T1-2	N1	M0
	T1	N3	M0			
IIIA	T4a	N1	M0	T1-2	N2	M0
	T3	N2	M0	T3	N1	M0
	T2	N3	M0	T4a	N0	M0
IIIB	T4b	N0	M0	T3	N2	M0
	T4b	N1	M0			
	T4a	N2	M0			
	T3	N3	M0			
IIIC	T4b	N2	M0	T4a	N1-2	M0
	T4b	N3	M0	T4b	Dowolne N	M0
	T4a	N3	M0	Dowolne T	N3	M0
IV	Dowolne T	Dowolne N	M1	Dowolne T	Dowolne N	M1

HDG (ang. *high grade dysplasia*) – dysplazja dużego stopnia.

W celu ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu niezbędna jest informacja o stopniu złośliwości histologicznej (stopniu zróżnicowania) guza (ang. *grade*). Pod uwagę należy brać najwyższy stopień złośliwości stwierdzony w preparacie histologicznym (pochodzącym z biopsji guza lub operacji radykalnej) [40]. Ocena stopnia zróżnicowania guza stanowi uzupełnienie klasyfikacji histologicznej zaawansowania nowotworu. To skodyfikowana ocena różnic pomiędzy strukturą nacieku nowotworu i prawidłowej tkanki, z której się on wywodzi i obejmuje pięć grup: G_X (nowotwory, w których nie można ocenić stopnia złośliwości histologicznej), G₁ (nowotwory dobrze zróżnicowane), G₂ (nowotwory o umiarkowanym typie zróżnicowania), G₃ (nowotwory słabo zróżnicowane), G₄ (nowotwory niezróżnicowane) [27].

2.6. ROKOWANIE

Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania histologicznego i klinicznego (stopień złośliwości, głębokość i rozległość naciekania, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, otrzewnej, czy przerzutów odległych) [59]. Określenie 5-letniego przeżycia chorych na nowotwór żołądka odnosi się do odsetka tych z nich, którzy żyją co najmniej 5 lat od rozpoznania choroby nowotworowej. Pomimo, że wskaźniki te określane są na podstawie wyników badań przeprowadzanych wśród dużych grup, to jednak wpływ na przeżycie każdej osoby jest indywidualny i może zależeć od wielu różnych czynników.

Usunięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze, około 90% pacjentów przeżywa 5 lat. W przypadku raka zaawansowanego przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15% [8]. W Japonii, gdzie dominuje wczesna diagnostyka (badania przesiewowe), upowszechniająca badanie endoskopowe, odsetek 5-letnich przeżyć wynosi średnio 52%, z kolei w Europie czy Stanach Zjednoczonych odsetek ten pozostaje na niskim poziomie, wynosząc w zależności od źródła: 10-30% [74], 15-30% [75] lub 20-25% [18]. Według danych z badania o akronimie EURO CARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł w Polsce 14% [18].

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące 5-letnich przeżyć: ogółem, w zależności od płci i rasy czy stopnia zaawansowania raka żołądka, które opracowano na podstawie danych SEER (ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*) z lat 2002-2008 z 18 obszarów geograficznych [76] oraz informacje dotyczące 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania raka żołądka na podstawie danych American Cancer Society (ACS) [60].

Tabela 4. Wskaźnik 5-letnich przeżyć na podstawie danych SEER z lat 2002-2008 [76] oraz danych ACS [60].

Cecha	Dane SERR[76]		Dane ACS[60]	
	5-letni wskaźnik przeżycia (%)		Stopień zaawansowania raka żołądka	5-letni wskaźnik przeżycia (%)
Ogółem	26,9		IA	71,0
Biali mężczyźni	23,5			
Białe kobiety	28,4		IB	57,0
Ciemnoskórzy mężczyźni	22,9		IIA	46,0
Ciemnoskóre kobiety	31,1		IIB	33,0
Rak miejscowo zaawansowany	62,3		IIIA	20,0
Rak regionalnie zaawansowany	22,7		IIIB	14,0
Rak z odległymi przerzutami	3,7		IIIC	9,0
Rak niemożliwy do sklasyfikowania	17,9		IV	4,0

Możliwość poprawy wyników leczenia stwarza jedynie wczesne rozpoznanie (wykrycie w stopniu I) guza [18]. Niestety w Polsce wyniki leczenia są nadal niezadowolające i stanowią jedno 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). Ponadto, brak jest potwierdzonych dowodów na poprawę wyników odległych u osób z rakiem żołądka, którzy zostali poddani zabiegowi resekcji żołądka połączonej z wycięciem przerzutów do wątroby lub płuc [73].

Skutki następstwa raka żołądka są poważne, gdyż może on prowadzić do:

- przedwczesnego zgonu,
- niezdolności do samodzielnej egzystencji,

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 problemu decyzyjnego (APD).



- niezdolności do pracy,
- przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby,
- obniżenia jakości życia (trwałego lub przejściowego) [8].

2.7. EPIDEMIOLOGIA

2.7.1. EPIDEMIOLOGIA W POLSCE

Nowotwory złośliwe (w tym nowotwory żołądka) stanowią narastający problem zarówno zdrowotny, jak i ekonomiczny dla polskiego społeczeństwa. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka żołądka [73].

W tabeli poniżej przedstawiono najbardziej aktualne dane z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce (lata 2006–2010) dotyczące standaryzowanych współczynników zachorowalności, współczynników standaryzowane dla zachorowań, standaryzowane współczynniki umieralności oraz współczynniki standaryzowane dla zgonów na nowotwory złośliwe żołądka (w populacji mężczyzn i kobiet).

Tabela 5. Zachorowalność oraz umieralność na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce w latach 2006-2010 w populacji mężczyzn i kobiet [52].

Rok	Mężczyźni				Kobiety				Ogółem Bezwzględna liczba przypadków*
	Bezwzględna liczba przypadków	Współczynnik „surowy” na 100 000	Współczynnik standaryzowany	%	Bezwzględna liczba przypadków	Współczynnik „surowy” na 100 000	Współczynnik standaryzowany	%	
Zachorowalność									
2010	3399	18,20	11,80	4,85	1977	9,40	4,60	2,66	5 376
2009	3409	18,50	12,30	4,95	1755	8,90	4,40	2,54	5 164
2008	3 265	17,70	12,00	4,99	1 839	9,30	4,70	2,80	5 104
2007	3 410	18,50	12,80	5,30	1 836	9,30	4,80	2,84	5 246
2006	3 447	18,70	13,10	5,38	1 870	9,50	4,80	3,02	5 317
Umieralność									
2010	3 486	18,70	11,80	6,73	1 878	9,50	4,20	4,60	5 364
2009	3 459	18,80	12,10	6,60	1 871	9,50	4,20	4,58	5 330
2008	3 547	19,30	12,70	6,79	2 026	10,30	4,60	4,96	5 573
2007	3 583	19,50	13,10	6,85	2 027	10,30	4,90	4,99	5 610
2006	3 535	19,20	13,20	6,83	1 978	10,00	4,80	4,96	5 513

Bezwzględna liczba przypadków (zachorowań lub zgonów) z powodu nowotworów występujących w danej populacji w określonym przedziale czasu, która zależy zarówno od wielkości tej populacji, jak i jej struktury wieku. *Odsetek (%)*: iloraz bezwzględnej liczby zarejestrowanych zdarzeń (zachorowań lub zgonów) i całkowitej liczby zdarzeń (odpowiednio zachorowań lub zgonów) przedstawiony w procentach. *Współczynnik „surowy”* (zachorowalności lub umieralności): określa liczbę zdarzeń (zachorowań lub zgonów) na 100 000 badanej populacji. *Współczynnik standaryzowany*: określa, ile zdarzeń (zachorowań lub zgonów) wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. * obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych jako suma bezwzględnej liczby przypadków w populacji mężczyzn i kobiet w danym roku.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania dotyczące zachorowania na raka żołądka w Polsce w latach 2011 i 2012 (wśród mężczyzn i kobiet).

Tabela 6. Oszacowania dotyczące liczby zachorowań na nowotwory żołądka w Polsce w latach 2011 i 2012 (oszacowania oparte na trendzie z lat 1999-2010) [53].

Rok	Mężczyźni			Kobiety			Ogółem Bezwzględna liczba przypadków*
	Bezwzględna liczba przypadków	Współczynnik „surowy” na 100 000	Współczynnik standaryzowany	Bezwzględna liczba przypadków	Współczynnik „surowy” na 100 000	Współczynnik standaryzowany	
2012	3 339	17,90	10,90	1 806	9,10	3,90	5 145
2011	3 388	18,16	11,30	1 846	9,29	4,10	5234

* obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych jako suma bezwzględnej liczby przypadków w populacji mężczyzn i kobiet w danym roku.

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 problemu decyzyjnego (APD).



Na podstawie analiz przeprowadzonych przez Autorów opracowania [53] oszacowano również: ryzyko zachorowania z powodu m.in. nowotworów żołądka w Polsce w roku 2010 (w populacji mężczyzn i kobiet). Do oszacowania ryzyka zachorowania wykorzystano dwie metody: ryzyko zachorowania w ciągu całego życia (*AMP; ang. adjusted for multiple primaries*; określa ryzyko zachorowania na nowotwór w ciągu całego życia) oraz skumulowane ryzyko zachorowania przed ukończeniem danego wieku lub w określonym przedziale wiekowym (w tym przypadku 0-79 lat; określa szansę zachorowania z powodu nowotworu w określonym wieku). W populacji mężczyzn ryzyko zachorowania na nowotwory żołądka w ciągu życia wyniosło 2%, a skumulowane ryzyko zachorowania 1,6%. Odpowiednio w populacji kobiet ryzyka te wyniosły: 0,7% i 0,9% [53].

W przypadku rozpoznania nowotworów złośliwych badanie histologiczne stanowi najważniejsze badanie diagnostyczne, które prowadzi do potwierdzenia choroby nowotworowej. Odsetek potwierżeń histologicznych jest zróżnicowany w zależności od lokalizacji nowotworu [53]. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetków zachorowań na nowotwory żołądka (wśród mężczyzn i kobiet), które potwierdzono badaniem histopatologicznym i zgłoszono do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2006-2010.

Tabela 7. Odsetek zachorowań na nowotwory żołądka w Polsce w latach 2006-2010 potwierdzonych badaniem histopatologicznym i zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów [53].

Rok	Mężczyźni	Kobiety
2010	75	72
2009	79	78
2008	82	80
2007	86	84
2006	87	91

2.7.2. EPIDEMIOLOGIA NA ŚWIECIE

Rak żołądka to jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie [82]. Zapadalność na nowotwory złośliwe (w tym na raka żołądka) jest bardzo zróżnicowana nie tylko pomiędzy kontynentami, ale także w obrębie stosunkowo niewielkich obszarów geograficznych. Obecnie odnotować można nieznaczny wzrost bezwzględnej częstości występowania raka żołądka na świecie, co jest wynikiem ogólnego wzrostu liczebności oraz średniej wieku części społeczeństw [73].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące szacowanych wartości przypadków nowozdiagnozowanych oraz u których wystąpił zgon z powodu raka żołądka na świecie ogółem, w krajach rozwiniętych i rozwijających się na podstawie danych GLOBOCAN 2008.

Tabela 8. Liczba przypadków nowozdiagnozowanego raka żołądka oraz zgonów z powodu raka żołądka na świecie na podstawie danych GLOBOCAN 2008 [84].

Liczba osób nowozdiagnozowanych			Liczba zgonów		
Region	Mężczyźni	Kobiety	Region	Mężczyźni	Kobiety
Ogółem	640 600	349 000	Ogółem	464 400	273 600
Kraje rozwinięte	173 700	102 000	Kraje rozwinięte	110 900	70 800
Kraje rozwijające się	466 900	247 000	Kraje rozwijające się	353 500	202 900

Najwyższą zachorowalność na raka żołądka obserwuje się w Japonii, Korei, Chinach, jak również w krajach Ameryki Środkowej i Południowej (Chile, Kolumbia). Współczynniki zachorowalności dla tych krajów wahają się w przedziale 49,1–77,9 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie [73]. Również stosunkowo wysoka zachorowalność występuje w Rosji i innych krajach byłego ZSRR, a także niektórych krajach Europy Wschodniej, Portugalii i Finlandii. Współczynniki zapadalności wynoszą tam do 45,5 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie [73].

Jak wynika z danych *National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review* w Stanach Zjednoczonych w roku 2012 oszacowana liczba osób zdiagnozowanych z rakiem żołądka stanowiła 21 320 (13 020 wśród mężczyzn oraz 8 300 wśród kobiet), a zgon wystąpił u 10 540 mężczyzn i kobiet [76]. Z kolei w 2013 roku szacowane wartości nowo zdiagnozowanych przypadków raka żołądka wyniosły 21 600, a zgony 10 990 przypadków [83].

W latach 2005-2009 w Stanach Zjednoczonych mediana wieku osób ze zdiagnozowanym rakiem żołądka wyniosła 70 lat a osób, u których wystąpił zgon z powodu tej choroby 73 lata [76].

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wskaźników zapadalności i umieralności na raka żołądka w Stanach Zjednoczonych w zależności od rasy.

Tabela 9. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka żołądka w Stanach Zjednoczonych w zależności od rasy w latach 2005-2009 (na podstawie danych z 18 regionów geograficznych SEER) [76].

Rasa/ grupa etniczna	Zapadalność		Rasa/ grupa etniczna	Umieralność	
	Mężczyźni [na 100 000]	Kobiety [na 100 000]		Mężczyźni [na 100 000]	Kobiety [na 100 000]
Ogółem	10,50	5,30	Ogółem	5,00	2,60
Biała	9,30	4,40	Biała	4,30	2,20
Czarnoskóra	17,00	8,70	Czarnoskóra	10,30	4,80
Azjaci/ mieszkańcy wysp Pacyfiku	16,40	9,90	Azjaci/ mieszkańcy wysp Pacyfiku	9,00	5,30
Indianie/ mieszkańcy Alaski	13,60	7,30	Indianie/ mieszkańcy Alaski	8,30	3,80
Latynosi	14,40	8,50	Latynosi	7,30	4,30

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).



2.8. METODY LECZENIA

W celu oceny ogólnego stanu fizycznego oraz jakości życia (tzw. stopień sprawności) pacjentów z chorobą nowotworową kwalifikowanych do chemioterapii bądź radioterapii stosowane są 2 skale: Karnofsky'ego lub Zubroda (inaczej WHO/ECOG). Tabelaryczne omówienie obu skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 10.2).

Wybór odpowiedniej metody leczenia uzależniony jest od ogólnego stanu chorego, objawów choroby, stanu odżywienia i potencjalnej toksyczności terapii oraz jej wpływu na jakość życia pacjenta [18].

W leczeniu raka żołądka możemy wyróżnić (zastosować) następujące metody leczenia:

- leczenie chirurgiczne,
- leczenie przedoperacyjne - neoadjuwantowe i okołooperacyjne (tj. radioterapia, chemioterapia, chemioradioterapia),
- leczenie uzupełniające – adjuwantowe (tj. chemioterapia, chemioterapia dootrzewnowa, chemioradioterapia),
- leczenie postaci nieoperacyjnych tj. chemioterapia paliatywna, terapie molekularne ukierunkowane [75].

Leczeniem zasadniczym jest zabieg chirurgiczny [75]. Wczesne postaci raka mogą być leczone metodami endoskopowymi, a zakres operacji w takich przypadkach ograniczony jest do częściowej resekcji żołądka oraz limfadenektomii D1+. We wszystkich innych stopniach zaawansowania nowotworu żołądka zgodnie z najnowszą klasyfikacją stopnia zaawansowania według AJCC oraz wytycznymi JGCA z 2010 roku zalecane jest wycięcie co najmniej 2/3 części żołądka (w zależności od lokalizacji guza) z limfadenektomią D2, która obejmuje stacje węzłów chłonnych 1,2*, 3-7 (około żołądkowe, D1) oraz 8, 9, 10*, 11 i 12. W przypadku pobierania materiału histologicznego po regionalnej limfadenektomii należy dążyć do tego, aby zawierał on ocenę więcej niż 15 węzłów chłonnych. Splenektomia nie jest zalecana (dopuszczalna jest w przypadku bezpośredniego naciekania przez całość lub zajęcia wnęki śledziony). U chorych, u których przewidziana jest pooperacyjna chemioradioterapia można rozważyć jejunostomię odżywczą [18].

Jednakże z uwagi na znaczne miejscowe zaawansowanie choroby lub obecności przerzutów odległych ponad połowa chorych nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego [75].

*węzły chłonne około wpustowe lewe i wnęki śledziony nie muszą być usuwane w czasie resekcji dalszej części żołądka.

Chemioradioterapia neoadjuwantowa stosowana jest niekiedy w przypadku raka połączenia żołądkowo-przełykowego (w rakach żołądka metoda ta jest przedmiotem badań klinicznych). Napromieniowanie paliatywne u chorych z rakiem nieresekcyjnym jest uzasadnione wyłącznie w przypadkach niedokrwistości spowodowanych krwawieniem z guza. U chorych na resekcyjnego raka żołądka lub raka połączenia żołądkowo-przełykowego okołooperacyjna chemioterapia pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od nawrotu choroby) w porównaniu z leczeniem operacyjnym. Chemioterapia rozsialego raka żołądka wpływa zarówno na przedłużenie czasu przeżycia, jak i poprawę jakości życia chorych. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym [18].

Szczegółowe omówienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich, jak i światowych) w zakresie leczenia raka żołądka zostało omówione w rozdziale 2.10. niniejszego opracowania.

Warto również wspomnieć, że nie ustalono do tej pory optymalnego schematu nadzoru chorego po leczeniu. Zazwyczaj zalecane są wizyty kontrolne co 3-6 miesięcy przez pierwsze 2 lata oraz co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a następnie raz w roku [18].

2.9. MOŻLIWOŚCI LECZENIA SYSTEMOWEGO DLA CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO

W dniu 28 sierpnia 2000 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Herceptin[®] (trastuzumab) do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej [57]. 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 [5].

Trastuzumab (Herceptin[®]) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (receptora HER2) [5]. Mechanizm działania tej substancji czynnej polega na:

- blokowaniu dimeryzacji receptora HER2 wiążąc pozakomórkową domenę IV,
- hamowaniu przewodzenia sygnału,
- stymulacji cytotoksyczności zależnej od przeciwciał i od układu dopełniacza (liza komórki nowotworowej),
- „*down-regulation*” (regulacji w dół) receptora poprzez endocytozę,
- działaniu antyangiogennym,

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 problemu decyzyjnego (APD).



- zatrzymaniu namnażania komórek nowotworowych (zatrzymaniu cyklu komórkowego w fazie G1) [58].

Obecnie trastuzumab stanowi uznaną metodę leczenia chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi oraz z przerzutami. Jego efektywność kliniczna w przypadku leczenia chorych na raka piersi jest potwierdzona zarówno w przypadku stosowania go w monoterapii, jak również w skojarzeniu z innymi substancjami. Należy również rozważyć finansowanie leczenia trastuzumabem u chorych na HER2 dodatniego raka (gruczolakoraka) żołądka (warto podkreślić, iż **w chwili obecnej leczenie z zastosowaniem trastuzumabu jest jedyną metodą leczenia systemowego rekomendowaną w polskich, jak i światowych wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu** [8], [18], [23], [25], [27], [28], [30], [33], [34], [85]). Potwierdzeniem skuteczności zastosowania trastuzumabu w tym wskazaniu są wyniki międzynarodowego badania III fazy porównującego zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią z zastosowaniem samej chemioterapii w leczeniu pierwszej linii chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego, nawrotowego i (lub) przerzutowego raka żołądka (badanie o akronimie ToGA – badanie rejestracyjne) [56].

Opinie ekspertów ankietowanych przez AOTM na potrzeby opracowania analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) [8] wykazały, że finansowanie ze środków publicznych trastuzumabu (podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną) w analizowanym wskazaniu jest uzasadnione, że względu na (według wyników badania rejestracyjnego [56]):

- 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 [8].

Ponadto, w opinii obu ankietowanych ekspertów klinicznych (Prof. dr hab. Maciej Krzakowski i dr hab. med. Piotr Potemski) **analizowana technologia wnioskowana zapobiega przedwczesnemu zgonowi [8]**.

2.10. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów postępowania klinicznego wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Standardy oparte są o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych schorzeniach. Należy jednak podkreślić, że brak zaleceń dotyczących poszczególnych sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności danego sposobu, a wskazuje jedynie, że jego efektywność mogła nie zostać dotychczas oceniona (np. z powodu innowacyjności terapii). Standardy i rekomendacje są pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia i jego rodzaju, zmianie stosowanych leków, zakończeniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w raku żołądka (ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej).

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 problemu decyzyjnego (APD).



[Redacted text]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 problemu decyzyjnego (APD).



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

[REDACTED]	[REDACTED]	[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 gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie trastuzumab w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (produkt leczniczy Herceptin®).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), trastuzumab podawany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej należy stosować w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną [5]. Ponadto, zgodnie z propozycją Wnioskodawcy trastuzumab ma być stosowany u pacjentów spełniających kryteria włączenia i wykluczenia w ramach programu lekowego NFZ [55].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin® (trastuzumab, do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - trastuzumab (produkt leczniczy Herceptin®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [5]), spełniających kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ [55], brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną (uwzględniającą opinie ekspertów klinicznych), zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 problemu decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 problemu decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 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 rozianej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [5]), spełniających kryteria włączenia i wykluczenia w ramach programu lekowego NFZ [55], poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS),
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*; PFS),
 - czas do wystąpienia progresji choroby (ang. *Time to Progression*, TTP),
 - odpowiedź na leczenie (ang. *Response Rate*),
 - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Complete Response*; CR),
 - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *Partial Response*; PR),
 - stabilizacja choroby,
 - progresja choroby,
 - wskaźnik kontroli choroby,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *Duration of Response*),
 - ukończenie badania [wskaźnik retencji],
 - niepowodzenie leczenia [konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu],
 - utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia,
 - czas do utraty z badania [niepowodzenia w leczeniu],
 - czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia,
 - ryzyko zgonu,
 - jakość życia (ang. *Quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich i poważnych),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,

- o zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem),
- o czas do utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W RAKU ŻOŁĄDKA (ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM SUBPOPULACJI CHORYCH Z HER2 DODATNIM GRUCZOLAKORAKIEM ŻOŁĄDKA Z PRZERZUTAMI LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO, KTÓRYCH NIE PODDAWANO WCZEŚNIEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ)

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w analizowanym wskazaniu.

Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leczenia chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej [stan na: 05.06.2013 rok].

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Trastuzumab (produkt lecniczy Herceptin®) [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia. <u>Data wydania stanowiska:</u> 21 listopada 2011 roku [6].	-	Pozytywna opinia. <u>Data wydania stanowiska:</u> 21 listopada 2011 roku [7].
	<i>Komentarz:</i> Rada Konsultacyjna przy AOTM oraz Prezes AOTM rekomendują finansowanie trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatiną we wskazaniu rak żołądka ze środków publicznych w Polsce w ramach programu terapeutycznego (aktualnie nazywanego programem lekowym NFZ), pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50% [6], [7].		
Chemioterapia według schematu:	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [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 rozlanej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
5-fluorouracyl + cisplatyna [Komparator]			
Chemioterapia według schematu: kapecytabina + cisplatyna [Komparator]	Brak opinii [3]. Pozytywna opinia dla kapecytabiny w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. <u>Data wydania stanowiska:</u> 28 października 2008 roku [44].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
	<i>Komentarz:</i> Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii [44].		

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz komparatorów (chemioterapii dwulekowej według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna) stosowanych w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej [stan na: 05.06.2013 rok].

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Decyzja odroczone [88].	2012
			Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatiną w analizowanym wskazaniu ze względu na zbyt wysokie oraz obciążone niepewnością inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej [9].	2011
	Komparator	5-fluorouracyl + cisplatyna	Brak rekomendacji [45].	-
	Komparator	kapecytabina + cisplatyna	<i>Komentarz:</i> Odroczone wydanie rekomendacji dla kapecytabiny stosowanej w połączeniu z chemioterapią opartą na schematach zawierających pochodne platyny w leczeniu zaawansowanego raka	2009

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			żołądkowo-przełykowego, który nie był wcześniej leczony [46].	
			Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie kapecytabiny podawanej w połączeniu z chemioterapią opartą na schemacie zawierającym cisplatynę w leczeniu zaawansowanego raka żołądkowo-przełykowego, który nie był wcześniej leczony [47].	2010
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Brak rekomendacji [10].	-
	Komparator	5-fluorouracyl + cisplatyna	Brak rekomendacji [10].	-
	Komparator	kapecytabina + cisplatyna	Brak rekomendacji [10].	-
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, którzy: nie otrzymali wcześniej leczenia z powodu choroby w stadium przerzutowym; mają guzy z wysokimi poziomami HER2 zdefiniowanymi jako dodatni wynik badania immunohistochemicznego równy 3 (IHC3 dodatnia). Chorzy leczeni obecnie trastuzumabem z powodu HER2 pozytywnego przerzutowego raka żołądka, którzy nie spełniają powyższych kryteriów mają możliwość kontynuacji terapii do czasu, aż ich lekarz uzna za zasadne jej przerwanie [11].	2010
	Komparator	5-fluorouracyl + cisplatyna	Brak rekomendacji [22].	-
	Komparator	kapecytabina + cisplatyna	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z chemioterapią opartą na schemacie zawierającym pochodne platyny w leczeniu nieoperacyjnego, zaawansowanego raka żołądka (leczenie I rzutu) [48].	2010
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania trastuzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w analizowanym wskazaniu pomimo stwierdzenia występowania korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowanego leczenia w zakresie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również pozytywnej odpowiedzi guza na leczenie. Niemniej jednak zaproponowane przez	2011, 2010

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 problemu decyzyjnego (APD).



Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			wnioskodawcę koszty leczenia z wykorzystaniem analizowanego preparatu były nieuzasadnione i nieadekwatne do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych [12], [13].	
	Komparator	5-fluorouracyl + cisplatyna	Brak rekomendacji [49].	-
	Komparator	kapecytabina + cisplatyna	Pozytywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje stosowanie kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z chemioterapią opartą na schemacie zawierających pochodne platyny w leczeniu nieoperacyjnego, zaawansowanego raka żołądka (leczenie I rzutu) [50].	2007
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Brak rekomendacji [14].	-
	Komparator	5-fluorouracyl + cisplatyna	Brak rekomendacji [14].	-
	Komparator	kapecytabina + cisplatyna	Brak rekomendacji [14].	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Pozytywna rekomendacja [15].	2011
	Komparator	5-fluorouracyl + cisplatyna	Brak rekomendacji [51].	-
	Komparator	kapecytabina + cisplatyna	Brak rekomendacji [51].	-
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Brak rekomendacji [16].	-
	Komparator	5-fluorouracyl + cisplatyna	Brak rekomendacji [16]	-
	Komparator	kapecytabina + cisplatyna	Brak rekomendacji [16]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Brak rekomendacji [17].	-
	Komparator	5-fluorouracyl + cisplatyna	Brak rekomendacji [17].	-
	Komparator	kapecytabina + cisplatyna	Brak rekomendacji [17].	-
Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI)	Interwencja wnioskowana	trastuzumab (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	Pozytywna rekomendacja. Na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej AOTM [8].	2010

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE

7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Obecnie produkt leczniczy Herceptin[®] finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (kod: 03.0000.309.02)” [65], w grupie limitowej 1082.0 Trastuzumabum [4] oraz w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego chemioterapia niestandardowa, gdzie istnieje możliwość jego wykorzystania wśród pacjentów z analizowanej populacji. Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [64] produkt Herceptin[®] jest wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) lub Terapeutycznego Programu Zdrowotnego.

Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Herceptin[®], finansowanego w ramach programu lekowego, określone na podstawie informacji Narodowego Funduszu Zdrowia [80], [81], wyniosły 213 929 835 PLN w 2011 roku oraz 214 748 673 PLN w 2012 roku.



Nie istnieją inne informacje dotyczące aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego na opiekę pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Przy braku wiarygodnych informacji w ramach Analizy wpływu na budżet ocenę aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego dokonano z wykorzystaniem modelowania.

7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII



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 problemu decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 problemu decyzyjnego (APD).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Trastuzumab w leczeniu raka żołądka z przerzutami podawany jest w skojarzeniu z cisplatiną i kapecytabiną lub 5-fluorouracylem.

Kapecytabina, 5-fluorouracyl oraz cisplatiną są finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka żołądka w ramach chemioterapii odpowiednio w grupie limitowej: 1006.0, Capecitabinum, 1018.0, Fluorouracilum, 1008.0, Cisplatinum [4]. Cenę hurtową brutto oraz koszt dla płatnika publicznego poszczególnych preparatów zawierających powyższe substancje czynne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Preparaty kapecytabiny, cisplatiny oraz 5-fluorouracylu finansowane w ramach katalogu chemioterapii [4].

Substancja czynna	Preparat	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania = koszt dla płatnika publicznego
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 150 mg 60 tabl.	267,79 PLN	283,86 PLN	283,86 PLN
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg 120 tabl.	1 776,33 PLN	1 882,91 PLN	1 882,91 PLN
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg 1 fiol. a 20 ml	9,03 PLN	9,57 PLN	9,57 PLN
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg 1 fiol. a 50 ml	21,60 PLN	22,90 PLN	22,90 PLN
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg 1 fiol. a 100 ml	37,80 PLN	40,07 PLN	40,07 PLN
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 10 ml	8,64 PLN	9,16 PLN	9,16 PLN

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 problemu decyzyjnego (APD).



Substancja czynna	Preparat	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania = koszt dla płatnika publicznego
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 50 ml	34,56 PLN	36,63 PLN	36,63 PLN
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	67,50 PLN	71,55 PLN	71,55 PLN
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 10 ml	8,64 PLN	9,16 PLN	9,16 PLN
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 50 ml	34,56 PLN	36,63 PLN	36,63 PLN
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	66,96 PLN	70,98 PLN	70,98 PLN
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	72,36 PLN	76,70 PLN	76,70 PLN
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg 1 fiol. a 20 ml	14,57 PLN	15,44 PLN	15,44 PLN
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg 5 amp. a 5 ml	18,21 PLN	19,30 PLN	19,30 PLN
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml 1 fiol. a 20 ml	14,57 PLN	15,44 PLN	15,44 PLN
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml 1 fiol. a 10 ml	7,56 PLN	8,01 PLN	7,72 PLN
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	72,85 PLN	77,22 PLN	77,22 PLN
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 5 ml	3,53 PLN	3,74 PLN	3,74 PLN
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 10 ml	7,34 PLN	7,78 PLN	7,72 PLN
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 20 ml	14,15 PLN	15,00 PLN	15,00 PLN
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	70,25 PLN	74,47 PLN	74,47 PLN

Średnioważony koszt 1 mg kapecytabiny, cisplatinu oraz 5-fluorouracylu dla płatnika publicznego obliczono z uwzględnieniem danych zawartych w powyższej tabeli (koszt 1 opakowania poszczególnych preparatów dla płatnika publicznego) oraz danych z Komunikatów NFZ dotyczących liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-luty 2013 r. Szczegółowe dane, na podstawie których dokonano obliczeń zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 17. Dane wykorzystane w kalkulacji średniego ważonego kosztu 1 mg kapecytabiny, cisplatyny oraz 5-fluorouracylu dla płatnika publicznego [4], [68].

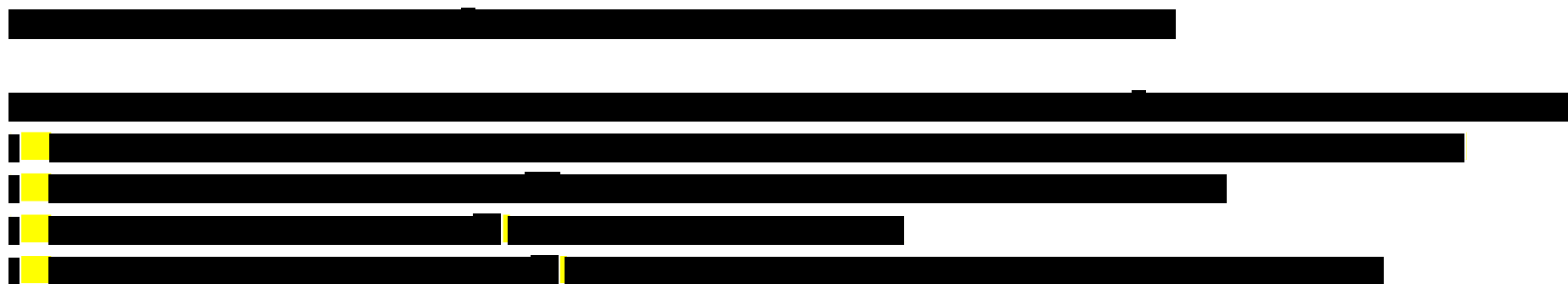
Substancja czynna	Preparat	Liczba mg w opakowaniu	Wysokość limitu finansowania	Wysokość limitu / 1 mg	Liczba sprzedanych opakowań I-II.2013	Udział w rynku sprzedaży danej substancji czynnej
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powl., 150 mg 60 tabl.	9 000	283,86 PLN	0,032 PLN	1 268,43	24,9%
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powl., 500 mg 120 tabl.	60 000	1 882,91 PLN	0,031 PLN	3 828,47	75,1%
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg 1 fiol. a 20 ml	10	9,57 PLN	0,957 PLN	214,46	0,7%
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg 1 fiol. a 50 ml	25	22,90 PLN	0,916 PLN	161,55	0,5%
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg 1 fiol. a 100 ml	50	40,07 PLN	0,801 PLN	1 224,01	3,9%
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 10 ml	10	9,16 PLN	0,916 PLN	10 847,91	34,8%
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 50 ml	50	36,63 PLN	0,733 PLN	15 779,74	50,6%
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	100	71,55 PLN	0,716 PLN	2 970,74	9,5%
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 10 ml	10	9,16 PLN	0,916 PLN	0,00	0,0%
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 50 ml	50	36,63 PLN	0,733 PLN	7,16	0,0%
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	100	70,98 PLN	0,710 PLN	0,00	0,0%
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	5 000	76,70 PLN	0,015 PLN	248,19	1,5%
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg 1 fiol. a 20 ml	1 000	15,44 PLN	0,015 PLN	526,30	3,2%

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 problemu decyzyjnego (APD).



Substancja czynna	Preparat	Liczba mg w opakowaniu	Wysokość limitu finansowania	Wysokość limitu / 1 mg	Liczba sprzedanych opakowań I-II.2013	Udział w rynku sprzedaży danej substancji czynnej
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg 5 amp. a 5 ml	1 250	19,30 PLN	0,015 PLN	45,68	0,3%
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml 1 fiol. a 20 ml	1 000	15,44 PLN	0,015 PLN	5 200,49	31,8%
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml 1 fiol. a 10 ml	500	7,72 PLN	0,015 PLN	1 089,88	6,7%
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	5 000	77,22 PLN	0,015 PLN	9 266,61	56,6%
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 5 ml	250	3,74 PLN	0,015 PLN	0,00	0,0%
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 10 ml	500	7,72 PLN	0,015 PLN	0,00	0,0%
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 20 ml	1 000	15,00 PLN	0,015 PLN	0,00	0,0%
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml 1 fiol. a 100 ml	5 000	74,47 PLN	0,015 PLN	0,00	0,0%

Obliczony na podstawie powyższych danych średnioważony koszt 1 mg kapecytabiny, cisplatyny oraz 5-fluorouracylu dla płatnika publicznego wyniósł odpowiednio: 0,0314 PLN, 0,7999 PLN oraz 0,0154 PLN.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2.3. KOSZT ŚWIADCZEŃ SZPITALNYCH TOWARZYSZĄCYCH PODANIU ANALIZOWANYCH SUBSTANCJI

Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego przyjęto, że trastuzumab w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną może być podany w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (kod świadczenia 5.08.07.0000001 [65]; wycena punktowa: 9, koszt 1 punktu: 52 PLN [66]; koszt jednego dnia hospitalizacji: 468 PLN). Czas trwania hospitalizacji zdeterminowany jest przez liczbę dni podawania 5-fluorouracylu, tj. maksymalnie 5 dni, ponieważ jest to substancja dożylna podawana najdłużej spośród uwzględnionych. Część ekspertów wskazała hospitalizację czterodniową w przypadku podawania schematu zawierającego 5-fluorouracyl. W przypadku schematu z kapecytabiną, możliwe jest podanie chemioterapii w ramach hospitalizacji jednodniowej, jednak część ekspertów wskazała dłuższy okres hospitalizacji (szczegóły przedstawiono na etapie Analizy ekonomicznej).

[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 problemu decyzyjnego (APD).



7.2.4. KOSZT BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	■	[Redacted]	■
[Redacted]	■	[Redacted]	■	[Redacted]	■
[Redacted]	■	[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 problemu decyzyjnego (APD).



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja roku.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® (trastuzumab).
- [6] 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: czerwiec 2013 rok).
- [7] 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: czerwiec 2013 rok).
- [8] 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: czerwiec 2013 rok).
- [9] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): Trastuzumab, powder for I.V. infusion, 60 mg and 150 mg, Herceptin®; [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/746330335CD72E61CA25793C000FCA41/\\$File/Trastuzumab%20HERCEPTIN%20Roche%20PSD%206-9%202011-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/746330335CD72E61CA25793C000FCA41/$File/Trastuzumab%20HERCEPTIN%20Roche%20PSD%206-9%202011-07%20FINAL.pdf), (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [10] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [11] The National Institute for Health and Clinical Excellence: Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13275/51681/51681.pdf>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [12] Scottish Medicines Consortium (SMC): trastuzumab, 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®) No. (623/10); http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trastuzumab_Herceptin_FINAL_July_2010_amended_04_Aug_2010.pdf, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [13] Scottish Medicines Consortium (SMC): trastuzumab 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®) SMC No. (623/10); http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trastuzumab_Herceptin_RESUBMISSION_JANUARY_2011_for_website.pdf, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [14] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.wales.nhs.uk/sites3/page.cfm?orgid=371&pid=50187>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [15] 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: czerwiec 2013 rok).
- [16] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), www.iqwig.de/, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [17] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), www.sbu.se/en/, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [18] 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: czerwiec 2013 rok).
- [19] Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <http://www.pto.med.pl/>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [20] Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <http://ptok.pl/>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [21] Rekomendacja Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej – rak żołądka (nie zidentyfikowano).
- [22] National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), www.nice.org.uk/, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [23] Allum WH., Blazeby JM., Griffin SM i wsp. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2011 Nov;60(11):1449-72.
- [24] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING): Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline 2006; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf>, (stan na: czerwiec 2013 rok).

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 problemu decyzyjnego (APD).



- [25] Rivera F., Grávalos C., García-Carbonero R. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric adenocarcinoma. Clin Transl Oncol. 2012 Jul;14(7):528-35.
- [26] American Cancer Society (ACS): <http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/stomach-cancer-treating-chemotherapy>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [27] National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Gastric Cancer Version 2.2012.
- [28] National Cancer Institute (NCI), <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional/page9>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [29] American Society of Clinical Oncology (ASCO), <http://www.asco.org>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [30] Mackenzie M., Spithoff K., Jonker D. Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2011 Aug;18(4):e202-9.
- [31] Clinical Oncological Society of Australia (COSA): <http://www.cosa.org.au/>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [32] World Health Organization (WHO): <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [33] Okines A., Verheij M., Allum W. i wsp. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v50-4.
- [34] Alberta Health Services (AHS): <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gj008-gastric.pdf>, (stan na: marzec 2013 rok).
- [35] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracyl VP® (5-fluorouracyl).
- [36] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina).
- [37] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin Teva® (cisplatyna).
- [38] De Vita F., Giuliani F., Silvestris N. i wsp. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target. Cancer Treat Rev. 2010 Nov;36 Suppl 3:S11-5.
- [39] Wysocka J., Kruszyna T., Wysocki W. Rak żołądka. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.) Medycyna Praktyczna Onkologia 2010/05, http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=54750&_tc=56B9D368D397488DAF5DBF88CE43D376, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [40] Wysocka J., Kuźdźał J., Wysocki W. Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.). Medycyna Praktyczna Onkologia 2010/05, http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=54749&_tc=C01A4C487B25247657A9E7837E325E1E, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [41] Krzakowski M. Onkologia kliniczna t.II. Wydawnictwo medyczne Borgis 2006. [dostęp do wersji drukowanej].
- [42] <http://gastrologia.mp.pl/choroby/zoladek/show.html?id=50796>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [43] Zarządzenie nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- [44] Uchwała nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie finansowania kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_57_16_2008_kapecytabina_Xeloda.pdf (stan na: luty 2013 rok).
- [45] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): <http://www.health.gov.au>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [46] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-capecitabine-jul09>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [47] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-Capecitabine-mar10>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [48] National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE). TA191 Gastric cancer (advanced) - capecitabine: guidance, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13049/49875/49875.pdf>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [49] Scottish Medicines Consortium (SMC): www.scottishmedicines.org.uk/, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [50] Scottish Medicines Consortium (SMC): http://www.scottishmedicines.org.uk/files/capecitabine_150mg_and_500mg_tablets__Xeloda__FINAL_August_2007_for_website.pdf, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [51] Haute Autorité de Santé (HAS): www.has-sante.fr/, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [52] Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn/>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [53] Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2012, <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2010.pdf>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [54] Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce - wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2010, http://www.onkologia.org.pl/doc/Przezycia_WOJ.pdf, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [55] Leczenie raka żołądka trastuzumabem – program lekowy NFZ (materiał dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny).

- [56] 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.
- [57] Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000278/WC500049819.pdf, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [58] Meza-Junco J., Au HJ., Sawyer MB. Trastuzumab for gastric cancer. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2009); 9(12):1543-1551.
- [59] ONKONET: http://www.onkonet.pl/dp_npp_rakzoladka.html, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [60] <http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/stomach-cancer-survival-rates>, (stan na: marzec 2013 rok).
- [61] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* (2011) 14:101–112.
- [62] Opinia Prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego.
- [63] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20042102135> (stan na: czerwiec 2013 r.).
- [64] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696., z późn. zm.
- [65] Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [66] Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia, 2013 r., <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (stan na: czerwiec 2013 r.).
- [67] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [68] Komunikat DGL NFZ z dnia 28.05.2013 r.: Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2013 r.; <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2>.
- [69] Edward H. Livingston and Scott Lee. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E586-E591, 2001..
- [70] Klasyfikacja Karnofsky'ego, https://s3.integrafrica.org/system/files/guidelines_karnofsky_integrafrica.pdf, (stan na: marzec 2013 rok).
- [71] Oken MM., Creech RH., Tormey DC. et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982, 5:649-655.
- [72] Liszka Ł., Woszczyk D., Pająk J. i wsp. Znaczenie klasyfikacji Gosek w histopatologicznej diagnostyce raka żołądka. *Gastroenterologia Polska* 2006, 13 (3): 181-186.
- [73] Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica* 2009.
- [74] Sitarz R., Kolańska-Bzoma M., Polkowski W. i wsp. Rak żołądka – aktualny problem. *Zdr Publ* 2010; 120 (3): 311-315.
- [75] Welnicka-Jaśkiewicz M. Rak żołądka, nieoperacyjne metody leczenia. *Gastronterol Klin* 2011; 3 (1): 36-45.
- [76] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>, (stan na: czerwiec 2013 rok).
- [77] Jorgensen JT. Targeted HER2 Treatment in Advanced Gastric Cancer. *Oncology* 2010; 78:26-33.
- [78] Roukos DH. Targeting Gastric Cancer with Trastuzumab: New Clinical Practice and Innovation Developments to Overcome Resistance. *Surgical Oncology* 2009.
- [79] Jezierski KG. Rak żołądka – leczenie ukierunkowane molekularnie. *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 5: 258–263.
- [80] Komunikaty DGL NFZ: Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r.
- [81] Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r., <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4999&szukana=sprawozdanie%2Broczne> (stan na: czerwiec 2013 r.).
- [82] Wagner A., Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 3.
- [83] <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/stomach>, (stan na: czerwiec 2013 r.).
- [84] Jemal A., Bray F., Center MM., et al. Global Cancer Statistics. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:69–90
- [85] Alberta Health Services (AHS): <http://www.albertahealthservices.ca/ps-1025651-drug-benefit-list.pd>, (stan na: czerwiec 2013 r.).
- [86] Badanie kwestionariuszowe dotyczące leczenia raka żołądka, maj-czerwiec 2013 r.
- [87] 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: czerwiec 2013 rok).
- [88] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/trastuzumab.pdf>, (stan na: czerwiec 2013 rok).

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 problemu decyzyjnego (APD).



9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia trastuzumabem w ramach programu lekowego NFZ (leczenie raka żołądka z przerzutami trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną) oraz kryteria zakończenia udziału w programie [55].	12
Tabela 2. Klasyfikacja raka żołądka oraz raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego według zaawansowania klinicznego TNM (klasyfikacja opracowana przez <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) w 2010 roku (wersja 7)) [39], [40].	19
Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka żołądka oraz raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego według klasyfikacji TNM opracowanej przez <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) w 2010 roku (wersja 7) [39], [40].	20
Tabela 4. Wskaźnik 5-letnich przeżyć na podstawie danych SEER z lat 2002-2008 [76] oraz danych ACS [60].	22
Tabela 5. Zachorowalność oraz umieralność na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce w latach 2006-2010 w populacji mężczyzn i kobiet [52].	24
Tabela 6. Oszacowania dotyczące liczby zachorowań na nowotwory żołądka w Polsce w latach 2011 i 2012 (oszacowania oparte na trendzie z lat 1999-2010) [53].	24
Tabela 7. Odsetek zachorowań na nowotwory żołądka w Polsce w latach 2006-2010 potwierdzonych badaniem histopatologicznym i zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów [53].	25
Tabela 8. Liczba przypadków nowozdiagnozowanego raka żołądka oraz zgonów z powodu raka żołądka na świecie na podstawie danych GLOBOCAN 2008 [84].	26
Tabela 9. Wskaźniku zapadalności i umieralności na raka żołądka w Stanach Zjednoczonych w zależności od rasy w latach 2005-2009 (na podstawie danych z 18 regionów geograficznych SEER) [76].	26
Tabela 10. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia raka żołądka (ze szczególnym uwzględnieniem chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej) [stan na: 05.06.2013 rok].	31
Tabela 11. Selekcja komparatorów do porównania z trastuzumabem (podawanym w skojarzeniu z 5-fluorouracylem 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 (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [6]), spełniających kryteria włączenia i wykluczenia w ramach programu lekowego NFZ [55].	38
Tabela 12. Podsumowanie wyboru komparatorów dla trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem 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 (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [5]), spełniających kryteria włączenia i wykluczenia w ramach programu lekowego NFZ [55].	39
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leczenia chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej [stan na: 05.06.2013 rok].	42
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej [stan na: 05.06.2013 rok].	43
Tabela 15. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Herceptin® (stosowanego w ramach programu lekowego).	49
Tabela 16. Preparaty kapecytabiny, cisplatyny oraz 5-fluorouracylu finansowane w ramach katalogu chemioterapii [4][66].	50
Tabela 17. Dane wykorzystane w kalkulacji średniego ważonego kosztu 1 mg kapecytabiny, cisplatyny oraz 5-fluorouracylu dla płatnika publicznego [4][66], [68].	52
Tabela 18. Zużycie uwzględnionych w analizie substancji czynnych stosowanych w leczeniu raka żołądka.	54
Tabela 19. Zakres świadczeń wchodzących w skład monitorowania pacjenta w programie.	56
Tabela 20. Charakterystyki Produktów Leczniczych: trastuzumab (produkt leczniczy Herceptin®) [5], 5-fluorouracyl (produkt leczniczy Fluorouracyl VP®) [35].	62
Tabela 21. Charakterystyki Produktów Leczniczych: kapecytabina (produkt leczniczy Xeloda®) [36], cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatin Teva®) [37].	65
Tabela 22. Klasyfikacje raka żołądka [18], [61], [73] oraz gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego [73].	70
Tabela 23. Klasyfikacje dotyczące stopnia sprawności pacjentów z chorobą nowotworową; klasyfikacja według Karnofsky'ego [70] oraz Zubroda [71].	71

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej (trastuzumab – produkt leczniczy Herceptin[®]) oraz wybranych komparatorów (5-fluorouracyl – produkt leczniczy Fluorouracyl VP[®]; kapecytabina – produkt leczniczy Xeloda[®]; cisplatyna – produkt leczniczy Cisplatin Teva[®]).

Tabela 20. Charakterystyki Produktów Leczniczych: trastuzumab (produkt leczniczy Herceptin[®]) [5], 5-fluorouracyl (produkt leczniczy Fluorouracyl VP[®]) [35].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Trastuzumab (Herceptin [®]) [5] Interwencja wnioskowana	5-fluorouracyl (Fluorouracyl VP [®]) [35] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne/ L01XC03.	Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn/ L01BC02.
Mechanizm działania	Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2 co wykazano zarówno w badaniach <i>in vitro</i> jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). <i>In vitro</i> wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.	Fluorouracyl to lek cytostatyczny hamujący podział komórek przez hamowanie syntezy DNA oraz tworzenie nieprawidłowego RNA. U osób chorych na niektóre nowotwory fluorouracyl powoduje czasową i zwykle częściową remisję, połączoną z subiektywną poprawą i zmniejszeniem dolegliwości bólowych.
Wskazania do stosowania	<p>W leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas, co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia; u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia, - w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana, - w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami, - w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z 	<p>Paliatywne leczenie nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworu odbytnicy, okrężnicy i piersi, a także nowotworu żołądka i trzustki, które nie mogą być zakwalifikowane do leczenia chirurgicznego lub napromieniowania.</p> <p>Uzupełniające leczenie pooperacyjne raka gruczołowego okrężnicy, raka odbytnicy i piersi. Radiochemioterapia przedoperacyjna raka odbytnicy.</p> <p>W mniejszym stopniu jest również skuteczny w leczeniu nowotworów jajnika, szyjki macicy oraz nowotworów wątroby i pęcherza moczowego.</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 rozlanej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



	<p>dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.</p> <p>W leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi (wczesne stadium):</p> <ul style="list-style-type: none"> - po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana), - po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem, - w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny, - w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i następnie w terapii adiuwantowej opartej o Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy. <p>W skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej.</p>	
Populacja	<p>Chorzy z nadekspresją receptora HER2 albo amplifikacją genu HER2.</p> <p>Dorośli (nie zaleca się stosowania produktu Herceptin® u dzieci poniżej 18 roku życia z uwagi na niewystarczające dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności).</p>	Dorośli.
Dawkowanie, sposób podania i okres leczenia (w analizowanym wskazaniu)	<p><u>Dawkowanie:</u> schemat 3-tygodniowy; zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała; zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej; zalecenia dotyczące dawkowania produktu Herceptin® nie ulegają zmianie w zależności od wieku lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi.</p> <p><u>Zmniejszenie dawki:</u> w przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zmniejszono dawki produktu Herceptin®; pacjenci mogli kontynuować leczenie w czasie trwania odwracalnej, wywołanej chemioterapią, mielosupresji, powinni być jednakże, w tym czasie, uważnie obserwowani pod kątem występowania powikłań neutropenii.</p> <p><u>Dawki pominięte:</u> w przypadku pominięcia podania dawki o tydzień lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę podtrzymującą (schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg); nie czekać na następny zaplanowany cykl; następne dawki podtrzymujące (odpowiednio schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane zgodnie z pierwotnym harmonogramem; w przypadku pominięcia podania dawki o więcej niż tydzień, należy zastosować ponownie dawkę nasycającą produktu Herceptin® przez około 90 minut (schemat tygodniowy: 4 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 8 mg/kg); następne dawki podtrzymujące produktu Herceptin® (odpowiednio schemat tygodniowy: 2 mg/kg; schemat trzytygodniowy: 6 mg/kg) powinny być podawane (schemat tygodniowy: co tydzień; schemat trzytygodniowy: co trzy tygodnie) od tego czasu.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> dawka nasycająca produktu Herceptin® powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym; nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie; jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do momentu progresji choroby.</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Całkowita dawka dobowo fluorouracylu podawanego pozajelitowo nie może być większa niż 1 g. Leczenie skojarzone: w przypadku skojarzonego stosowania fluorouracylu z innymi lekami cytostatyicznymi lub radioterapią dawkę należy zwykle odpowiednio zmniejszyć; fluorouracyl może być podawany w ciągłym 24-godzinny wlewie kroplowym (5-7,5 mg/kg mc. lub 200-300 mg/m² pc.), jednakże z uwzględnieniem 8-godzinnej trwałości rozpuszczonego leku.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub drogą infuzji.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> określa specjalista zależnie od rodzaju i przebiegu choroby.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Dożylna/ Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.	Dożylna/ Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych z grupy nukleozydów (np. brywudyny, sorywudyny i ich analogów).

<p>Działania niepożądane</p>	<p>Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).</p>	<p>Częstość występowania wymienionych działań niepożądanych została zdefiniowana w oparciu o następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $1 < 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p><i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i> nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, biegunka (bardzo często), krwawienia z przewodu pokarmowego (niezbyt często), uszkodzenia przełyku, biegunka krwotoczna, ból brzucha (nie znana).</p> <p><i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> martwica wątroby mogąca prowadzić do zgonu (rzadko), uszkodzenie wątroby (niezbyt często).</p> <p><i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> łysienie, rumień dłoni i stóp (bardzo często), zapalenie skóry, przebarwienia skóry, pokrzywka, nadwrażliwość skóry na światło, uszkodzenie płytek paznokciowych włącznie z utratą paznokci (niezbyt często), wysypka plamisto-grudkowa (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia serca:</i> ból przedsercowy, niedokrwienie mięśnia sercowego (często), zaburzenia rytmu serca, zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego mogąca prowadzić do zgonu (rzadko).</p> <p><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> brak łaknienia (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> ataksja, mowa bełkotliwa, oczopląs, ból głowy, zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia mózdkowe, pozapiramidowe i korowe – zwykle odwracalne, leukoencefalopatia (rzadko), dezorientacja (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia psychiczne:</i> euforia (rzadko).</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i> niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, pancytopenia (bardzo często), agranulocytoza (rzadko), leukopenia z neutropenią, niedokrwistość hemolityczna (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia oka:</i> nadmierne łzawienie jako pierwszy objaw zwężenia kanalików łzowych.</p> <p><i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> skurcz oskrzeli (niezbyt często), uszkodzenie gardła (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i> wstrząs anafilaktyczny (bardzo rzadko).</p> <p><i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i> zakażenia, niekiedy o ciężkim przebiegu (bardzo często).</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania</p>	<p>ICN Polfa Rzeszów S.A. ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów.</p>
<p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/00/145/001.</p>	<p>R/3356.</p>
<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</p>	<p>28 sierpnia 2000/ 28 sierpnia 2010.</p>	<p>31 grudnia 1999/ 03 lutego 2005/ 08 lutego 2006/ 04 listopada 2008.</p>
<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL</p>	<p>17 stycznia 2013.</p>	<p>-</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 rozlanej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Tabela 21. Charakterystyki Produktów Leczniczych: kapecytabina (produkt leczniczy Xeloda®) [36], cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatin Teva®) [37].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Kapecytabina (Xeloda®) [36] Komparator	Cisplatyna (Cisplatin Teva®)[37] Komparator (stosowana w połączeniu z 5-fluorouracylem lub kapecytabiną)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Cytostatyk (antymetabolit)/ L01BC06.	Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny/ L01XA01.
Mechanizm działania	Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.	Cisplatyna to związek nieorganiczny zawierający metal ciężki [<i>cis</i> -diaminadichloroplatyna(II)]. Hamuje syntezę DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA. Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkolityczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje również działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na promieniowanie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna jest niespecyficzna fazowo dla cyklu komórkowego. Jej cytotoksyczne działanie polega na wiązaniu ze wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla atomu N-7 guaniny i adenozyliny.
Wskazania do stosowania	W leczeniu: - uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C według Duke'a), - chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, - pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny , - skojarzonym z docetakselem u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego; przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny, - (monoterapii) pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozlanym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.	W leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka: - jąder, - jajników, - pęcherza moczowego, - płaskonabłonkowego szyi i głowy, - niedrobnokomórkowego płuc, - drobnokomórkowego płuc. W skojarzeniu z radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy. Stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej .
Populacja	Dorośli (nie stosowano kapecytabiny u dzieci w takim wskazaniu jak rak jelita grubego, odbytnicy, żołądka i piersi).	Dorośli i dzieci.
Dawkowanie, sposób podania i okres leczenia (w analizowanym wskazaniu)	Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki kapecytabiny w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1 250 mg/m ² oraz 1 000 mg/m ² zamieszczono odpowiednio w tabelach 1 i 2 (ChPL[36]). <u>Dawkowanie:</u> w leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800-1 000 mg/m ² pc., przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m ² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy; dołączenie do schematu leczenia skojarzonego biologicznych produktów leczniczych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny; u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cis platyny; u pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatiną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu	<u>Dawkowanie:</u> dawka cisplatyny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik chemioterapii skojarzonej; wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych jak i dzieci; w leczeniu skojarzonym dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona; standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m ² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni. <u>Sposób podawania:</u> rozcieńczony roztwór przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego, drogą wlewu, przez 6 do 8 godzin. <u>Okres leczenia:</u> nie podano.

	<p>leczniczegooksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji.</p> <p><u>Dostosowywanie dawkowania w trakcie leczenia:</u> szczegółowe informacje podano w ChPL[36].</p> <p><u>Okres leczenia:</u> nie podano.</p>	
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Doustna/Tabletka powlekana.	Dożylna/ Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przeciwwskazania	<p>Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami.</p> <p>Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD).</p> <p>Okres ciąży i laktacji.</p> <p>Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia.</p> <p>Ciężką niewydolność wątroby.</p> <p>Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).</p> <p>Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną.</p> <p>Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.</p>	<p>U pacjentów z obecnymi w wywiadzie reakcjami alergicznymi na lek lub inne związki zawierające platynę, bądź którykolwiek inny składnik produktu leczniczego.</p> <p>U pacjentów: z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny, odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek), z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.), bądź zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego Cisplatin Teva®; powyższe działania toksyczne mogą mieć charakter kumulacyjny jeżeli tego typu zaburzenia występowały wcześniej.</p> <p>Pacjentki przyjmujące cisplatinę nie powinny karmić piersią.</p> <p>Przy jednoczesnym stosowaniu szczepionki przeciw żółtej gorączce.</p>
Działania niepożądane	<p>Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3 000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne. Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwy), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość. Działania niepożądane, jakie badacz uznał za prawdopodobnie lub potencjalnie związane z podawaniem kapecytabiny dla kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach zostały określone na podstawie klasyfikacji 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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.</p> <p><u>Działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii na podstawie połączonej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów</u></p> <p><i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i> zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych (często, wszystkie stopnie nasilenia); posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, niezbyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień zęba (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone:</i> tłuszczak (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p>	<p>Działania niepożądane uzależnione są od zastosowanej dawki i mogą być skumulowane.</p> <p>Najczęściej zgłaszane działania niepożądane cisplatyny (>10%) to zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (upośledzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka. Ciężkie działania toksyczne na nerki, szpik kostny i słuch zaobserwowano u około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny. Działania te są zazwyczaj zależne od dawki i skumulowane.</p> <p>Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.</p> <p>Częstość występowania określona jest według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p><i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i> zakażenia (u niektórych pacjentów powikłania infekcyjne mogą być przyczyną zgonu), posocznica (często).</p> <p><i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):</i> ostra białaczka (zwiększa ryzyko wtórnej białaczki; działanie rakotwórcze jest teoretycznie możliwe) (rzadko).</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i> zależne od dawki, skumulowane i najczęściej przemijające zaburzenia takie jak leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość obserwowane są u 25-30% pacjentów, niewydolność szpiku kostnego (bardzo często); znaczny spadek liczby białych krwinek występuje często około 14 dni po podaniu leku, zmniejszenie liczby płytek krwi jest obserwowane po około 21 dniach, niedokrwistość (często); niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa o charakterze przemijającym i ustępująca po przerwaniu leczenia; hemoliza, ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (rzadko); mikroangiopatia zakrzepowa z zespołem hemolityczno-mocznicowym (bardzo rzadko).</p> <p><i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i> reakcje anafilaktyczne, obniżenie ciśnienia</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 problemu decyzyjnego (APD).



	<p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i> neutropenia, niedokrwistość (często, wszystkie stopnie nasilenia); gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i> nadwrażliwość (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> jadłowstręt (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); odwodnienie, zmniejszenie masy ciała (często, wszystkie stopnie nasilenia); cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia psychiczne:</i> bezsenność, depresja (często, wszystkie stopnie nasilenia); stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku często, wszystkie stopnie nasilenia); afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia oka:</i> zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka (często, wszystkie stopnie nasilenia); zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i> zawroty głowy, bóleszysza (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia serca:</i> niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia naczyniowe:</i> zakrzepowe zapalenie żył (często, wszystkie stopnie nasilenia); zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punkcikowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płyn otok (często, wszystkie stopnie nasilenia); zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i> biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bólebrzucha (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce (często, wszystkie stopnie nasilenia); nierożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych (często, wszystkie stopnie nasilenia); żółtaczką (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> zespół erytrodstezjidloniowo-podeszwowej (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczyca, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie (często, wszystkie stopnie nasilenia) pęcherze, owrzodzenia skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło,</p>	<p>krwi, tachykardia, duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk twarzy, gorączka (rzadko); reakcje nadwrażliwości – wysypka, pokrzywka, rumień i świąd (niezbyt często).</p> <p><i>Zaburzenia endokrynologiczne:</i> zwiększona aktywność amylazy we krwi (rzadko); zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (bardzo rzadko).</p> <p><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> hiponatremia (bardzo często); hipomagnezemia (niezbyt często); hipokalcemia, hipofosfatemia i hipokaliemia ze skurczami mięśni i (lub) zmiany w elektrokardiogramie (jako skutek uszkodzenia nerek), hipercholesterolemia (rzadko); zwiększone stężenie żelaza we krwi (bardzo rzadko); odwodnienie, hiperurycemia, tęczyca (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> neuropatia obwodowa – neuropatia obwodowa (najczęściej dwustronna i czuciowa) oraz w rzadkich przypadkach utrata smaku, ograniczone odczuwanie dotyku lub pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego z ograniczoną ostrością widzenia i zaburzeniami czynności mózgu (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenie), objaw Lhermitte'a, neuropatia autonomiczna i mielopatia rdzenia kręgowego (często); zaburzenia czynności mózgu (z uwzględnieniem ostrych powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgowych, niedrożności tętnicy szyjnej i encefalopatii), drgawki, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (rzadko); napady drgawkowe (bardzo rzadko); udar mózgu, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, brak smaku (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia oka:</i> w trakcie leczenia skojarzonego z udziałem cisplatyny obserwowano ślepotę, po dużych dawkach cisplatyny opisywano zaburzenia widzenia kolorów i ruchu gałek ocznych (rzadko); obrzęk tarczy, zapalenie nerwu wzrokowego i ślepotę korową, jednostronne zapalenie nerwu pozagałkowego z utratą ostrości widzenia po chemioterapii skojarzonej (bardzo rzadko); zamazane widzenie, ślepotą barw nabyta, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i> zaburzenia słuchu, ototoksyczność objawia się jako szum w uszach i (lub) osłabienie słuchu, zwłaszcza w zakresie częstotliwości 250 do 2000 Hz (bardzo często); głuchota i toksyczność przedsionkowa w połączeniu z zawrotami głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego) (często); utrata zdolności prowadzenia normalnej rozmowy (rzadko).</p> <p><i>Zaburzenia serca:</i> zaburzenia czynności serca z uwzględnieniem bradykardii, tachykardii i innych zmian w EKG np. zmiany w odcinku ST, oznaki niedokrwienia mięśnia sercowego, szczególnie w przypadku skojarzenia cisplatyny z innymi lekami cytotoksycznymi (często); nadciśnienie i zawał serca, ciężka choroba naczyń wieńcowych (rzadko); zatrzymanie czynności serca po leczeniu cisplatyną w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (bardzo rzadko); zaburzenia akcji serca (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia naczyniowe:</i> zapalenie żyły (często); Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgu lub mięśnia sercowego, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) (bardzo rzadko); zakrzepica mikroangiopatywna (zespół hemolityczno-mocznicowy) (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa (często); zatorowość płucna (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i> jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka od 1-4 godzin po podaniu (bardzo często); metaliczny osad na dżęsłach (niezbyt często); zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (rzadko).</p> <p><i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> przemijające zaburzenia czynności wątroby z podwyższoną aktywnością aminotransferaz oraz stężeniem bilirubiny we krwi</p>
--	---	---

	<p>rumieńdłoniowy, obrzęktwarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych pokolejnym podaniu lekupaznokci (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> bóle kończyn, bólepleców, ból stawów (często, wszystkie stopnie nasilenia); obrzęk stawów, bólekości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabieniemięśni (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i> wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz oddawaniemoczu w nocy, zwiększenie stężeniakreatyniny we krwi (niezbyt często ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i> krwawienia z narządówrodnych (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> zmęczenie - astenia (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); gorączka, obrzękobwodowy, złesamopoczucie, ból wklatce piersiowej (często, wszystkie stopnie nasilenia); obrzęki, dreszcze, objaw grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała (niezbyt często, ciężkie i lub zagrażające życiu lub uważane za istotne medycznie).</p> <p><u>Działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów</u> (działania niepożądane są dodawane do odpowiednich grup częstości występowania - bardzo częste lub częste -, zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały dodatkowo doobjawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały w grupie wyższej częstości niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii)</p> <p><i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i> półpasiec, zakażenie układumoczowego, kandydoza jamyustnej, zakażenie górnych drógdechowych, niezbyt nosa, grypa, zakażenie*, opryszczkawargowa (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i> neutropenia*, leukopenia*, niedokrwiłość*, gorączkaneutropeniczna*, małopłytkowość (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); depresja szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna* (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i> nadwrażliwość (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> zmniejszenie łaknienia (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia psychiczne:</i> zaburzenia snu, niepokój (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowaneuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcjenadwrażliwości, niedoczulica (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia oka:</i> nadmierne łzawienie (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia ucha i błędniaka:</i> szumy uszne, niedosłuch (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia serca:</i> migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p>	<p>(często); zmniejszone stężenie albumin we krwi (rzadko).</p> <p><i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> rumień i owrodzenie skóry (często); łysienie (niezbyt często); wysypka (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> skurcze mięśni (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i> niewydolność nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego oraz kreatyniny, kwasu moczowego w osoczu i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny sklasyfikowano wspólnie jako upośledzenie czynności/niewydolność nerek) po jednokrotnym lub wielokrotnym podaniu, łagodne, przemijające zaburzenia czynności nerek, hiperurykemia, hiperalbuminemia (bardzo często); ostra niewydolność nerek (nieznana).</p> <p><i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i> zaburzenia w spermatogenezie i owulacji, bolesna ginekomastia (niezbyt często).</p> <p><i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i> gorączka (bardzo często); wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia (miejscowa toksyczność wobec tkanek miękkich, w tym zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie imartwica (często), ból (często), obrzęk (często) oraz rumień (często) będące wynikiem wynaczynienia) (często); czkawka, osłabienie, złe samopoczucie (niezbyt często).</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 rozlanej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



	<p><i>Zaburzenia naczyniowe:</i> obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica* (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, naglegzaczernienie twarzy, zapalenie żyły (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> ból gardła, zaburzenia uczucia obrzębie gardła (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i> zaparcia, niestrawność (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> zaburzenia czynności wątroby (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, potynocne (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowej tkanki łącznej:</i> bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); ból szczęki, skurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i> krwiomocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria) (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku:</i> gorączka, osłabienie, senność*, nietolerancja temperatur (bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia); zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból klatki piersiowej, objawy grypopodobne, gorączka*, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><i>Urazy, zatruć i powikłań po zabiegach:</i> słuźczenia (często, wszystkie stopnie nasilenia).</p> <p><u>Poważne działania niepożądane zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go do obrotu (występujące rzadko)</u></p> <p><i>Zaburzenia oka:</i> zwężenie przewodu łzowego.</p> <p><i>Zaburzenia serca:</i> migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia, skurcz naczyń.</p> <p><i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby.</p>	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53. 00-113 Warszawa.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/00/163/001.	15852.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	2 lutego 2001/ 2 lutego 2006.	30 lipca 2009/ 21 grudnia 2010.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	15 listopada 2012.	Lipiec 2011.

* dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia; w przypadku terminów oznaczonych znakiem „*” częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3–4.

10.2. DODATKOWE TABELLE

Tabela 22. Klasyfikacje raka żołądka [18], [61], [73] oraz gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego [73].

Klasyfikacja					
Laurén [18]	WHO [73]	Goseki[18]	JGCA [61]*	Bormanna[73]*	Siewerta[73]*
<p><u>Typ jelitowy (intestinalis)</u> z obecnością różnicowania gruczolowego w badaniu mikroskopowym (najczęściej na podłożu metaplazji jelitowej) oraz związkiem z czynnikami środowiskowymi, malejącym trendem zachorowalności, najczęstszym umiejscowieniem w części obwodowej żołądka, częstszym występowaniem w starszym wieku i u mężczyzn.</p> <p><u>Typ rozlany (diffusum)</u> z nieobecnością różnicowania gruczolowego w badaniu mikroskopowym oraz związkiem z czynnikami środowiskowymi, stałą zachorowalnością, najczęstszym umiejscowieniem w górnej części żołądka, częstszym występowaniem w młodszym wieku bez różnic obu płci.</p>	<p><u>Gruczolakorak</u> (<i>łac. Adenocarcinoma</i>) – wysoki, średni lub niski stopień zróżnicowania (<i>podtyp: cewkowy, brodawkowy</i>).</p> <p><u>Gruczolakorak śluzowy</u> (<i>łac. Carcinoma mucinosum</i>).</p> <p><u>Gruczolakorak sygnetowaty</u> (<i>łac. Carcinoma mucocellulare</i>).</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy</u> (<i>łac. Carcinoma planoepitheliale</i>).</p> <p><u>Rak gruczolakołuskowaty</u> (<i>łac. Carcinoma adenoplanoepitheliale</i>).</p> <p><u>Rak niskozróżnicowany</u> (<i>łac. Carcinoma male differentiatum</i>).</p> <p><u>Rak drobnokomórkowy</u> (<i>łac. Carcinoma microcellulare</i>).</p> <p><u>Rak niezróżnicowany</u> (<i>łac. Carcinoma non-differentiatum</i>).</p>	<p><u>Typ I</u> – liczne struktury gruczolowe, mała ilość śluzu w komórkach raka.</p> <p><u>Typ II</u> – liczne struktury gruczolowe, duża ilość śluzu w komórkach raka.</p> <p><u>Typ III</u> – nieliczne struktury gruczolowe, mała ilość śluzu w komórkach raka.</p> <p><u>Typ IV</u> – nieliczne struktury gruczolowe, duża ilość śluzu w komórkach raka.</p>	<p><u>Typ 0</u> –powierzchnowe, płaskie zmiany z ewentualnym minimalnym uniesieniem lub zagłębieniem.</p> <p><u>Typ I</u> –guzy polipowate, wyraźnie odgraniczone od otaczającej błony śluzowej.</p> <p><u>Typ II</u> –zmiany owrzodziałe z wyraźnie odgraniczonymi, uniesionymi brzegami.</p> <p><u>Typ III</u> – zmiany owrzodziałe bez wyraźnie odgraniczonych brzegów, naciekające otaczającą ścianę.</p> <p><u>Typ IV</u> – raki rozlegle naciekające, zazwyczaj bez obecności ewidentnych owrzodzeń.</p> <p><u>Typ V</u> – raki niesklasyfikowane, których nie można przyporządkować żadnemu z powyższych typów.</p>	<p><u>Typ I</u> – polipowaty.</p> <p><u>Typ II</u> – owrzodzenie z wyraźnie ograniczoną granicą nacieku.</p> <p><u>Typ III</u> – owrzodzenie ze słabo widoczną granicą nacieku.</p> <p><u>Typ IV</u> – rozległy naciek głównie śródścienny, często bez ewidentnych zmian na powierzchni błony śluzowej.</p>	<p><u>Typ I</u> – gruczolakorak dolnego odcinka przełyku; główna masa guza zlokalizowana 2,5–5 cm powyżej połączenia żołądkowego-przełykowego.</p> <p><u>Typ II</u> – rak wpustu; główna masa guza w obrębie połączenia żołądkowo-przełykowego.</p> <p><u>Typ III</u> – rak okolicy podwustowej; główna masa guza 2,5–5 cm poniżej połączenia żołądkowego-przełykowo.</p>

* klasyfikacja makroskopowa.WHO – World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia); JGCA - *Japanese Gastric Cancer Association*.

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 problemu decyzyjnego (APD).



Tabela 23. Klasyfikacje dotyczące stopnia sprawności pacjentów z chorobą nowotworową; klasyfikacja według Karnofsky'ego [70] oraz Zubroda [71].

Klasyfikacja według Karnofsky'ego [70]		Klasyfikacja według Zubroda (WHO/ECOG) [71]	
Punktacja	Stopień sprawności	Punktacja	Stopień sprawności
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby.	0	Normalna aktywność bez ograniczeń.
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby.	1	Ograniczony, jeśli chodzi o większy wysiłek fizyczny, chodzący, objawy choroby.
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby.		
70	Stan niemożności wykonywania pracy zawodowej lub prawidłowej aktywności w społeczeństwie.	2	Chodzący, zdolny do wykonywania czynności osobistych, ale niezdolny do pracy zawodowej, czas spędzony w łóżku do 50% czasu w ciągu dnia.
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb.		
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych.	3	Zdolny do wykonywania czynności osobistych w stopniu ograniczonym, czas spędzony w łóżku – ponad 50% czasu w ciągu dnia.
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki.		
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji.	4	Chory obłożnie, wymaga stałej opieki osób trzecich.
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego.		
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia.	5	Zgon.
0	Zgon.		

W klasyfikacji według Karnofsky'ego: 100-80 punktów - chory jest zdolny do normalnego funkcjonowania oraz pracy, nie potrzebuje żadnej specjalistycznej pomocy; 70-50 punktów – chory jest niezdolny do pracy; może egzystować w domu i dbać o zapewnienie najbardziej osobistych potrzeb, jednak potrzebuje pomocy; 40-0 punktów – chory jest niezdolny do samodzielnej egzystencji; wymaga opieki instytucjonalnej lub szpitalnej, choroba może w tym przypadku szybko postępować [70].

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.