



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny  
urzędowej leku Herceptin (trastuzumab)  
w ramach programu lekowego:  
Leczenie zaawansowanego raka żołądka**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-18/2013

Data ukończenia: grudzień 2013

## Wykaz skrótów

**AACR** – American Association of Cancer Research  
**AEs** – działania niepożądane (z ang. Adverse Events)  
**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**ALT** – aminotransferaza alaninowa  
**ASCO** – American Society of Clinical Oncology  
**AST** – aminotransferaza asparaginianowa  
**AUC** – pole powierzchni pod krzywą (z ang. Area Under the Curve)  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**BMD** – gęstość mineralna kości (z ang. Bone Mineral Density)  
**BO** – brak odpowiedzi  
**BUN** – stężenie azotu mocznikowego we krwi  
**CBR** – odpowiedź klinicznie istotna (z ang. Clinical Benefit Rate)  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności  
**CR** – odpowiedź całkowita (z ang. Complete Response)  
**CRD** – The Centre for Reviews and Dissemination  
**CTCAE** – kryteria klasyfikacji działań niepożądanych (z ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)  
**CTH** – chemioterapia  
**DARE** – Database of Abstracts of Reviews of Effects +  
**DCIS** – przedinwazyjny rak przewodowy (z ang. Ductal Carcinoma In Situ)  
**DFS** – okres wolny od wznowy choroby (z ang. Disease-Free Interval)  
**DLco** – badanie zdolności dyfuzji gazu w płucach (z ang. Diffusing Capacity)  
**DoCB** – czas trwania korzyści klinicznej (z ang. Duration of Clinical Benefit)  
**DOR** – czas trwania odpowiedzi (z ang. Duration Of Response)  
**EACR** – European Association for Cancer Research  
**ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group  
**EGFR** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. Epidermal Growth Factor Receptor)  
**EMA** – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)  
**EORTC** – The European Organization for Research and Treatment of Cancer  
**EPAR** – European Public Assessment Report  
**ER** – receptor estrogenowy (z ang. Estrogen Receptor)  
**ESMO** – European Society of Medical Oncology  
**EUSOMA** – The European Society of Breast Cancer Specialists  
**FDA** – Food and Drug Administration  
**FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów  
**G-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. Granulocyte Colony-Stimulating Factor)  
**GGN** – górna granica normy  
**GHS** – ogólny stan zdrowia (z ang. Global Health Status)  
**GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (z ang. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)  
**HDL** – frakcja lipoprotein o dużej gęstości (z ang. High Density Lipoprotein)  
**HE** – barwienie hematoksylina i eozyną  
**HER2** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)  
**HR** – hazard względny  
**HRQoL** – jakość życia zależna od zdrowia (z ang. Health Related Quality Of Life)  
**ICD** – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych  
**IgE** – immunoglobuliny E  
**IHC** – metoda immunohistochemiczna (z ang. Immunohistochemistry)  
**INR** – znormalizowany czas protrombinowy (z ang. International Normalized Ratio)  
**InSc** – ocena stopnia intensywności wybarwienia jąder komórkowych (z ang. Intensity Score)

<p><b>IS</b> – istotne statystycznie</p> <p><b>ITT</b> – Intention-to-treat (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem)</p> <p><b>IWRS/IVRS</b> – interaktywny system internetowy i głosowy (z ang. Interactive Web Response/Interactive Voice Response System)</p> <p><b>L</b> – lapatynib</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>KRN</b> – Krajowy Rejestr Nowotworów</p> <p><b>LCIS</b> – rak zrazikowy in situ (z ang. Lobular Carcinoma In Situ)</p> <p><b>LDL</b> – frakcja lipoprotein o małej gęstości (z ang. Low Density Lipoprotein)</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>LH</b> – hormon luteinizujący (z ang. Luteinizing Hormone)</p> <p><b>LHRH</b> – hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone)</p> <p><b>LYG</b> – uzyskane lata życia (z ang. Life-Years Gained)</p> <p><b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>MID</b> – minimalna istotna różnica (z ang. Minimally Important Difference)</p> <p><b>MMG</b> – badanie mammograficzne piersi</p> <p><b>mTOR</b> – Kinaza mTOR, ssaczy cel rapamycyny (z ang. Mammalian Target of Rapamycin)</p> <p><b>NCCN</b> – National Comprehensive Cancer Network</p> <p><b>NICE</b> – National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p><b>NNH</b> – Number-needed-to-harm</p> <p><b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>NOS</b> – niesprecyzowany, odnośnie nowotworu bez specjalnych cen histologicznych (z ang. Not Otherwise Specified)</p> <p><b>NS</b> – nieistotne statystycznie</p> <p><b>OD</b> – odpowiedź obiektywna lub długookresowa stabilna choroba</p> <p><b>OR</b> – odds ratio</p> <p><b>ORR</b> – częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. Overall Response Rate)</p> <p><b>OS</b> – przeżycie całkowite (z ang. Overall Survival)</p> <p><b>PBO</b> – placebo</p> <p><b>PD</b> – progresja choroby (z ang. Progressive Disease)</p> <p><b>PFS</b> – czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. Progression-Free Survival)</p> <p><b>PPS</b> – okres po wystąpieniu progresji (z ang. Post-Progression Survival)</p> <p><b>PR</b> – odpowiedź częściowa (z ang. Partial Response)</p> <p><b>PS</b> – ocena odsetka wybarwionych jąder komórkowych (z ang. Proportion Score)</p> <p><b>pTNM</b> – Klasyfikacja nowotworów według guza, węzłów chłonnych oraz przerzutów (z ang. pathological Tumor, Nodes, Metastases)</p> <p><b>RB</b> – korzyść względna (z ang. Relative Benefit)</p> <p><b>RCT</b> – Randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)</p> <p><b>RDI</b> – względna intensywność dawki (z ang. Relative Dose Intensity)</p> <p><b>RECIST</b> – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p> <p><b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p><b>RR</b> – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji</p>
---

zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RTH** – radioterapia

**SAEs** – poważne działania niepożądane (z ang. Serious Adverse Events)

**SD** – Odchylenie standardowe

**SD** – odchylenie standardowe (z ang. Standard Deviation)

**SLNB** – biopsja węzła wartowniczego (z ang. Sentinel Lymph Node Biopsy)

**StD** – stabilna choroba (z ang. Stable Disease)

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TOI** – wskaźnik wyróżniony w ramach skali FACT (z ang. Trial Outcome Index)

**TR** – trastuzumab

**TTD** – czas do ostatecznego pogorszenia (z ang. Time To Definite Deterioration)

**TTP** – czas do progresji choroby (z ang. Time To Disease Progression)

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VNPI** – wskaźnik rokowniczy Van Nuys (z ang. Van Nuys Prognostic Index)

**WMD** – Średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Roche Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Roche Poland Sp. z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	47
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>53</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	53
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	59
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	59
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	63
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>63</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	67

---

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	67
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	70
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	70
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>71</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>72</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>73</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	73
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	74
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>75</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>76</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>13. Źródło .....</b>	<b>81</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>83</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 08.05.2013, MZ-PLA-460-16088-57/KKU/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Herceptin (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919

- Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Herceptin (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Roche Poland Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39B,  
02-672 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

ROCHE REGISTRATION LTD, WIELKA BRYTANIA

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Subst. czynna	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Fluorouracil Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
Capecitabinum	Xeloda	ROCHE REGISTRATION LTD, WIELKA BRYTANIA
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Cisplatin Teva	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O.
	Cisplatinum Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
Docetaxelum	Camitotic	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
	Docetaxel - Ebewe	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Docetaxel Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Docetaxel Hospira	HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
	Docetaxel Kabi	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
	Docetaxel Teva	TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Epirubicin -Ebewe	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Epirubicin Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Episindan	ACTAVIS GROUP HF., ISLANDIA
	Farmorubicin PFS	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA

Ustalono w oparciu o [http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref\\_start](http://bil.aptek.pl/servlet/bil/ref_start)



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 10 października 2013 r., znak: MZ-PLA-460-16088-78/KKU/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Herceptin (trastuzumab)** proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

[REDAKTURA] Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ. [REDAKTURA] Kraków 2013

[REDAKTURA] 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). [REDAKTURA] Kraków 2013

[REDAKTURA] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu HER2- dodatniego raka żołądka z przerzutami w ramach programu lekowego w warunkach polskich. ANALIZA EKONOMICZNA. [REDAKTURA] Kraków 2013

[REDAKTURA] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu raka żołądka z przerzutami w ramach programu lekowego w warunkach polskich. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA. [REDAKTURA] Kraków 2013

[REDAKTURA] Stosowanie produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu raka żołądka z przerzutami w warunkach polskich. ANALIZA RACJONALIZACYJNA [REDAKTURA] Kraków 2013

Do wniosku dołączono również m.in.: Projekt programu lekowego z dnia 10.10.2013 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 12.11.2013 r., znak AOTM-OT-4351-18(8)/TI/2013, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 13.11.2013 r., znak: MZ-PLR-460-19074-4/JA/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 12.11.2013 r., znak AOTM-OT-4351-18(8)/TI/2013.

Pismem otrzymanym dnia 02.12.2013 r., znak MZ-PLR-460-14222-23/JA/13 Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji uzupełnione analizy HTA.

W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

Załącznik nr 1 Uzupełnienie analiz HTA załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Herceptin.

Załącznik nr 2 Aktualizacja analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Herceptin. Wyniki analizy ekonomicznej dla produktu Herceptin® (trastuzumab) stosowanego w leczeniu HER2-dodatniego raka żołądka z przerzutami – [REDAKTURA]

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje dotyczące zastosowania produkt Herceptin we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka żołądka.

Stanowisko/Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść z uzasadnieniem
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”	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem jest postępowaniem paliatywnym w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Choć badania kliniczne potwierdzają znamienne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (o 4,6-5,7 mies.) u pacjentów poddawanych chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem w porównaniu z pacjentami poddawanych wyłącznie chemioterapii, jednak koszt leczenia produktem Herceptin jest bardzo wysoki (wzrost kosztów całkowitych terapii jednego chorego o ok. ██████████). Rada rekomenduje zatem finansowanie trastuzumabu w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia jego ceny o 50%.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 84/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka”	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%.</p> <p>Trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluorouracyl lub kapecytabina) jest wskazany w leczeniu paliatywnym pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.</p> <p>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+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny.</p> <p>Na podstawie dostępnych badań klinicznych można wnioskować, iż terapia trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Jednocześnie koszt leczenia chemioterapią z trastuzumabem jest bardzo wysoki - całkowity koszt terapii jednego pacjenta z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego wynosi ██████████, podczas gdy koszt standardowo stosowanej chemioterapii wynosi ██████████.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej Prezes Agencji uważa za uzasadnione obniżenia ceny leku o 50%.</p> <p>Preparat Herceptin® (trastuzumab) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Na stronie internetowej AOTM odnaleziono następujące rekomendacje:

- **Rady Konsultacyjnej** wydaną w sprawie zasadności finansowania **kapecytabiny (Xeloda®)** w leczeniu **zaawansowanego raka żołądka** w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (Uchwała nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r.):

„**Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka** w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie rekomendacji: kapecytabina ma podobną do 5-fluorouracylu skuteczność kliniczną, ale mniej działań ubocznych i może być podawana doustnie. U części pacjentów z rakiem żołądka może stanowić użyteczną alternatywę dla 5-fluorouracylu, ale ze względu na znaczną toksyczność powinna być stosowana na zlecenie i pod nadzorem onkologów klinicznych.”

- **Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78-81/2013** z dnia 27 maja 2013 w sprawie oceny leku **Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl)**, we wskazaniu: **leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych**;

„**Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie** produktu leczniczego Teysuno (tegafur +gimeracyl +oteracyl) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych”.

Uzasadnienie stanowiska: Teysuno jest nowym, doustnym produktem leczniczym produkowanym w Japonii i zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych: tegafuru (prekursor 5-fluorouracylu (5-FU) o silnym działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybozylotransferazy orotanowej [OPRT] zmniejszający aktywność 5-FU w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit). Lek ma podobną skuteczność jak obecnie powszechnie stosowane: fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną. Z ograniczonych badań klinicznych wynika, że lek może mieć mniejsze działania niepożądane, aczkolwiek wiele badań jest jeszcze w toku. Ogólny koszt stosowania tego nowego produktu leczniczego jest nieznacznie niższy w porównaniu do podobnych mu, ale sprawdzonych w wielu badaniach klinicznych leków stosowanych w nieoperacyjnym i zaawansowanym raku żołądka. Zdaniem Rady Przejrzystości obecnie przedwczesna jest refundacja tego leku.

Rekomendacja nr 59/2013 z dnia 27 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl), we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Teysuno (tegafur +gimeracyl +oteracyl) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych.

- **Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2013** z dnia 23 września 2013 w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „**podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3**”

**Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie** z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „**podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3**”.

Uzasadnienie stanowiska: Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozocyny w nowotworach neuroendokrynnych przełyku, żołądka, okrężnicy lub płuca (nowotworom tym odpowiadają kody ICD10 C15.9; C16.9; C18.9; C34.3, obejmujące także inne niż neuroendokrynne typu mikroskopowe guza) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadowalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Lek nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (European Medicine Agency) ani w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Polsce. Alternatywę dla stosowania streptozocyny stanowią mogą w omawianych wskazaniach schematy chemioterapii oparte o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioblacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).

- **Rekomendacja nr 130/2013** z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego **podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przełyk, nie określony (ICd10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3).**

**Prezes Agencji rekomenduje usunięcie** z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przełyk, nie określony (ICd10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3).

## 2.4. Problem zdrowotny

**Definicja** ICD-10: C16. Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka.

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób ( $\leq 45$  rż.) — przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu *E-cadheryny* — *CDH1*). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplazji jelitowej, a następnie dysplazji. Największy wpływ na nowotworzenie mają zczepy tej bakterii wykazujące ekspresję genów kodujących białko *cagA*, cytotoksyny *vacA s1* lub *vacA m1*. Nie zaleca się jednak powszechnej eradykacji *Helicobacter pylori* jako sposobu prewencji raka żołądka. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

**Rozpoznanie:** „Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, gastrointestinal stromal tumors), mięsaki i nowotwory neuroendokrynne (NET, neuroendocrine tumors).

Histokliniczna klasyfikacja Lauréna, uwzględniająca morfologię komórek i sposób naciekania, wyróżnia dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka:

— jelitowy — cechujący się morfologicznym podobieństwem do błony śluzowej jelita. W strukturze przeważa budowa gruczolowa z komórkami przypominającymi cylindryczne komórki jelitowe oraz obecność komórek kubkowych wytwarzających kwaśne mukopolisacharydy. Towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplazją jelitową. Typ jelitowy charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem;

— rozlany — cechujący się obecnością pojedynczych komórek lub małych gniazd raka o niewielkiej kohezji. Rozrasta się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic. Ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

Klasyfikacja Lauréna ma znaczenie rokownicze oraz jest przydatna przy podejmowaniu decyzji klinicznych, między innymi dotyczących zakresu resekcji żołądka. Zmniejszanie zachorowalności na raka żołądka dotyczy głównie raka żołądka typu jelitowego”.

„Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. Podstawową metodą oceny receptora HER2 jest immunohistochemiczne określenie nadekspresji (HER2+++), a w przypadkach o granicznej wartości (HER2++) dodatkowo można ocenić amplifikację genu HER2 metodą FISH. Nadekspresja lub amplifikacja HER2 zależą od typu histologicznego raka i jego lokalizacji. Dodatni stan HER2 stwierdza się najczęściej w raku typu jelitowego zlokalizowanym we wpuście żołądka lub połączeniu przełykowo-żołądkowym. Podobnie jak w przypadku raka piersi, ocena stanu HER2 w raku żołądka powinna być dokonywana w pracowniach patomorfologicznych mających odpowiednie doświadczenie”. [PUO 2011/2013]

**Objawy:** „Wczesnej postaci raka żołądka nie towarzyszą charakterystyczne objawy. Zaawansowana postać charakteryzuje się: chudnięciem, stałym słabym bólem w nadbrzuszu, uczuciem sytości poposiłkowej, nudnościami, objawami wynikającymi z niedokrwistości. Zaawansowana choroba objawia się wyczuwalnym w badaniu przedmiotowym guzem, puchliną brzuszną i symptomami przerzutów”. [PUO 2011/2013]

**Leczenie ogólne zasady:** „nie zalecana się splenektomii lub wycięcia ogona trzustki. Wycięcie śledziony jest dopuszczalne w przypadku jej bezpośredniego naciekania przez ciągłość lub zajęcia wnęki śledziony.

Neoadiuwantową CRTH niekiedy stosuje się w rakach połączenia przełykowo-żołądkowego, natomiast jej zastosowanie w rakach żołądka jest przedmiotem badań klinicznych. Napromienianie paliatywne u chorych z guzem nieresekcyjnym jest uzasadnione wyłącznie w przypadkach niedokrwistości spowodowanych krwawieniem z guza.

U chorych na resekcyjnego raka żołądka lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego okołoperacyjna CTH (stosowana zarówno przed operacją, jak i po zabiegu) pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od nawrotu choroby) w porównaniu z leczeniem operacyjnym.

Podobne obserwacje dotyczą uzupełniającej CRTH. Mimo że metoda ta została uznana za standardową w Stanach Zjednoczonych, w krajach europejskich zwykle wykorzystuje się ją u chorych po nieoptymalnej limfadenektomii (obejmującej  $< 15$  węzłów chłonnych) lub po resekcji mikroskopowo nieradykalnej (R1).



Chemioterapia rozsialego raka żołądka wpływa zarówno na przedłużenie czasu przeżycia, jak i poprawę jakości życia chorych.

Według danych pochodzących z amerykańskiego rejestru Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) dotyczących chorych na raka żołądka, leczonych operacyjnie w latach 1991–2000, odsetek 5-letnich przeżyć w I stopniu zaawansowania nowotworu wynosi: 57–71%, w II — 33–46%, a w III — 9–20%. W Stanach Zjednoczonych i Europie przeżycia są 2-krotnie gorsze (20–25%) niż w Japonii (52%). Według danych z badania EUROCARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł w Polsce 14% (średnia europejska: 25%)". [PUO 2011/2013]

### Leczenie uogólnionego raka żołądka:

„Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknień, a nie ciągłych wlewów”.

„Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z CTH 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami. Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-roczych przeżyć 47 v. 38%). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny. Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu 1. linii chorych z guzami wykazującymi nadekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące. Największą korzyść odnoszą chorzy z nadekspresją receptora ocenioną immunohistochemicznie na 3+, której z reguły towarzyszy amplifikacja genu (mediana 17,9 v. 12,3 mies.).

Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Dotychczas nie określono optymalnego schematu leczenia, ale wykazano, że podawanie irynotekanu ma przewagę nad leczeniem objawowym”. [PUO 2011/2013]

### Populacja docelowa:

Populacja pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka żołądka według ekspertów klinicznych:

- **Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej** – „Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w Polsce wynosi rocznie około 5200-5300. Przy założeniu, że nadekspresja białka HER2 występuje u około 20% chorych na gruczolakoraka żołądka oraz z uwagi na strukturę zaawansowania i charakterystykę kliniczną można przewidywać, że do leczenia z udziałem chemioterapii i trastuzumabu może kwalifikować się około 300 chorych”.
- XXXXXXXXXX – „W roku 2010 według Krajowej Bazy Danych Nowotworowych (fwww.onkologia.org.pl) na raka żołądka (C16) zmarło prawie 5 400 osób. Można przyjąć, że maksymalnie taka populacja ma przerzutowe stadium choroby. Nadekspresja HER2 oceniona immunohistochemicznie na 3+ dotyczy około 10% chorych (szacunek na podstawie analizy danych pochodzących z badania rejestracyjnego ToGA; Bang i wsp, Lancet 2010; 376: 687). Szacunkowo, do chemioterapii z wykorzystaniem cisplatyny i fluoropirymidyny kwalifikuje się nie więcej niż połowa chorych. Maksymalna liczba chorych będących kandydatami do terapii trastuzumabem nie powinna być większa niż 200-250 osób rocznie i to przy założeniu, że u wszystkich chorych na raka żołądka będzie dokonywana ocena ekspresji HER2. W praktyce, liczba ta powinna być znacznie mniejsza i zawierać się pomiędzy 100 a 200 osobami rocznie - są to szacunki maksymalne. Należy też zauważyć, że zachorowalność na raka żołądka maleje”.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Herceptin (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919
<b>Kod ATC</b>	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC03
<b>Substancja czynna</b>	trastuzumab
<b>Droga podania</b>	wlew dożylny
<b>Mechanizm działania</b>	Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w regionie wiązania go z błoną komórkową. 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 in vitro jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). In vitro wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna (EMA)
<b>Data wydania 1. pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	28.08.2000
<b>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	Pozytywna opinia o rozszerzeniu wskazań 17.12.2009 Decyzja komisji 19.01.2010
<b>Wnioskowane wskazanie*</b>	[Redacted]
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<i>Schemat trzytygodniowy</i> 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.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<u>Rak piersi z przerzutami (MBC - Metastatic Breast Cancer)</u> Herceptin jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami: - w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio 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.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami.</li> <li>- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.</li> </ul> <p><u>Wczesne stadium raka piersi (EBC - Early Breast Cancer)</u> Produkt Herceptin jest wskazany do leczenia pacjentów z HER2—dodatnim rakiem piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana).</li> <li>- po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem.</li> <li>- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny.</li> <li>- 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 &gt; 2 cm średnicy</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

\*Wskazania rejestracyjne dotyczące gruczolaka żołądka: Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowoprzełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Herceptin 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+.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program terapeutyczny
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy zaakceptowanego przez MZ programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	Program lekowy: Trastuzumab Leczenie zaawansowanego raka żołądka(ICD-10:C16)
<b>Cel programu (według wnioskodawcy)</b>	-
<b>Kryteria włączenia do programu*</b>	

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	
<b>Wykaz badań przy kwalifikacji</b>	
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	



W porównaniu do opisu programu lekowego z dn. 17.06.2013, (stanowiącego załącznik do wniosku refundacyjnego z dn. 26.06.2013), opis programu lekowego z dn. 10.10.2013, zaakceptowany przez MZ i przesłany w zleceniu z dn. 10.10.2013, różni się w następujących kwestiach:

Opis programu lekowego z dn. 17.06.2013 załączony do wniosku refundacyjnego	Opis programu lekowego z dn. 10.10.2013 zaakceptowany przez MZ	Różnice
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W oparciu o przegląd wytycznych praktyki klinicznej (ESMO 2010, PUO 2013/2011, NCCN 2012, NCI 2012), technologią najczęściej rekomendowaną i stosowaną we wskazaniu: leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka żołądka z nadekspresją receptora HER2 (określaną jako IHC3+):

**trastuzumab** +5-fluorouracyl + cisplatyna lub

**trastuzumab** + kapecytabina + cisplatyna

Natomiast najczęściej rekomendowaną technologią w szerszej populacji, tzn populacji pacjentów z miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rakiem żołądka (uogólniony) są:

epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina (ECX),

epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl (ECF),

epirubicyna + okskarbazepina + kapecytabina (EOX),

docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF).

Kapecytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, epirubicyna, docetaksel – objęte są refundacją w wysokości 100% (lek dostępny bezpłatnie) między innymi we wskazaniu według ICD-10: C16.X (Nowotwór złośliwy żołądka).

Kapecytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl epirubicyna, docetaksel są finansowane w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.”

Herceptin (trastuzumab) – obecnie objęty jest refundacją w wysokości 100% (lek dostępny bezpłatnie) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Trastuzumab jest finansowany w ramach wykazu „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego”, w grupie limitowej „1082.0, Trastuzumabum”.

Dodatkowo Herceptin (trastuzumab) finansowany jest w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu według ICD-10 C16.X (rak żołądka).

**Tabela 6. Wartości oraz ilości zgód wraz z liczbą pacjentów z rozpoznaniem C16.X rozliczanych w ramach chemioterapii niestandardowej.**

	2012			I kw. 2013		
	Liczba pacjentów	Liczba zgód	Wartość zgody	Liczba pacjentów	Liczba zgód	Wartość zgody
<b>Herceptin</b>						

Na czas realizacji raportu nie otrzymano odpowiedzi od NFZ, a tym samym danych, umożliwiających przedstawienie oszacowań kosztowych dla analizowanej substancji.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka żołądka.

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>Alberta Health Services (AHS) 2010/2011, 2013</b></p>	<p>2010/2011 Clinical Practice Guideline Gastric Cancer.</p> <p>2013 Outpatient Cancer Drug Benefit Program.</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012</b></p>	<p>Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 2.2012</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p><b>National Cancer Institute (NCI) 2012</b></p>	<p>Gastric Cancer Treatment.  Stage IV and Recurrent Gastric Cancer.</p>	<p>[Redacted content]</p>

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>American Cancer Society (ACS) 2012</b></p>	<p>Stomach Cancer.</p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2012</b></p>	<p>SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric Adenocarcinoma.</p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Polska Unia Onkologii (PUO) 2011/2013</b></p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011/2013 r.</p>	<p>Zalecenia reprezentują stanowisko autorów w odniesieniu do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zalecenia te powinny być rozpatrywane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.  <u>Nieoperacyjny rak żołądka (uogólniony):</u>                      docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF),                      epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl (ECF),                      epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina (ECX),                      epirubicyna + okskarbazepina + kapecytabina (EOX),                      irynotekan + wolinian wapniowy + 5-fluorouracyl (CPT-11 + FU/LV),                      kapecytabina + cisplatyna (XP),                      5- fluorouracyl + cisplatyna (FUP),                      folinian wapniowy + etopozyd + 5-fluorouracyl (ELF).  <u>Nieoperacyjny rak żołądka – chorzy z nadekspresją HER2 i rak gruczołowy połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2:</u>  <b>trastuzumab</b> + 5- fluorouracyl + cisplatyna lub  <b>trastuzumab</b> + kapecytabina + cisplatyna.</p>
<p><b>Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGSGBI), British Society of Gastroenterology (BSG), British</b></p>	<p>Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer.</p>	<p>[Redacted]</p>

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Association of Surgical Oncology (BASO) 2011		
Cancer Care Ontario (CCO) 2011	Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline.	
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2006	Management of oesophageal and gastric cancer A national clinical guideline.	

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka żołądka w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Konsultant Krajowy</b> w dziedzinie Onkologii Klinicznej</p>	<p>W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka gruczołowego żołądka obecnie w Polsce stosowana jest chemioterapia (najczęściej – cisplatyna i lek z grupy fluoropirymidyn, rzadziej – cisplatyna w skojarzeniu z epirubicyną i fluoropuracylem). Liczba chorych otrzymujących w pierwszej linii leczenia wymienione wyżej schematy chemioterapii wynosi około 500 rocznie (liczba obejmuje chorych na zaawansowanego gruczolaka z oraz bez nadekspresji białka HER2 i jest znacznie wyższa niż liczba chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia z udziałem trastuzumabu).</p>	<p>Stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka z nadekspresją białka HER2 zastąpi chemioterapię (cisplatyna + fluorouracyl lub kapecytabina oraz cisplatyna + epirubicyna + fluorouracyl lub kapecytabina).</p>	<p>Najtańszą metodą leczenia systemowego chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka z nadekspresją białka HER2 jest chemioterapia z udziałem cisplatyny i fluorouracylu.</p>	<p>Najskuteczniejszą metodą systemowego leczenia chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka z nadekspresją białka HER2 jest stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluorouracyl lub kapecytabina). Wymieniony schemat leczenia znajduje się w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych (np. European Society of Medical Oncology lub US National Comprehensive Cancer Network).</p>	<p>Opracowanie „Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego – 2013” (Rak żołądka – strona 132) wskazują, że optymalnym leczeniem chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka z nadekspresją białka HER2 jest chemioterapia z udziałem cisplatyny i fluorouracylu.</p>
	<p>Trójlekowe schematy chemioterapii zawierające analog platyny (cisplatynę lub oksaliplatynę), fluoropirymidynę (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz epirubicynę lub docetaksel; schematy chemioterapii zawierające irynotekan, fluorouracyl i folinian wapniowy; dwulekowa</p>	<p>Skojarzenie epirubicyny, oksaliplatyny i kapecytabiny (Cunningham i wsp. N Engl J Med 2008; 358: 36) lub skojarzenie cisplatyny, fluorouracylu i docetakselu (Van Cutsem i wsp. J Clin Oncol 2006; 24: 4991).</p>	<p>Prawdopodobnie cisplatyna z fluorouracylem</p>	<p>Skojarzenie epirubicyny, oksaliplatyny i kapecytabiny (Cunningham i wsp. N Engl J Med 2008; 358: 36) lub skojarzenie cisplatyny, fluorouracylu i docetakselu (Van Cutsem i wsp. J Clin Oncol 2006; 24: 4991).</p>	<p>Schematy chemioterapii zawierające analog platyny (cisplatynę lub oksaliplatynę), fluoropirymidynę (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz epirubicynę np. EOX, ECF, ECX; schemat chemioterapii zawierający cisplatynę, fluorouracyl i docetaksel (DCF); schemat</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	chemioterapia skojarzeniem cisplatyny z fluoropirymidyną				chemioterapii zawierający irynotekan, fluorouracyl i folinian wapniowy (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2013).

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 4.



### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dziesięć przeglądów systematycznych spełniający kryteria włączenia (Wagner i wsp. 2010), (Wagner i wsp. 2009), (Mackenzie i wsp. 2011), (Croxtall i wsp. 2010), (Cervantes i wsp. 2013), (Delaunoi i wsp. 2011), (Leo i wsp. 2013), (Yoong i wsp. 2011), (Okines i wsp. 2011), (Zagouri i wsp. 2011) oraz 5 raportów HTA: (NICE 2010), (Norman i wsp. 2011), (Schott 2010), (NHSC 2007), (EMA 2010).

**Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną Herceptin (trastuzumab) – w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.**

Nazwa przeglądu	Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
<b>Przegląd systematyczny</b>				
<b>Wagner AD 2010</b>	Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa różnych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka.	Przeszukano następujące bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE do marca 2009 roku w celu zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych. Przeszukano również listę referencji w zidentyfikowanych badaniach, a także konsultowano się z firmami farmaceutycznymi oraz narodowymi i międzynarodowymi ekspertami klinicznymi. Kryteria włączenia: badania RCT z lub bez zamaskowania próby; uwzględniono również abstrakty lub dane nieopublikowane jeśli zawierały odpowiednie informacje na temat metodyki badania, populacji, stosowanych interwencji oraz wyników, a pełne dane były zastrzeżone przez Autorów tych badań. Nie uwzględniano badań z przekrzyżowaniem oraz quasi-randomizowanych. Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem i wsp. 2009. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Wagner AD i wsp. 2010 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.	Na podstawie zebranych wyników Autorzy przeglądu stwierdzili, że zastosowanie chemioterapii znacznie poprawia czas przeżycia całkowitego chorych na raka żołądka w porównaniu do zastosowania opieki paliatywnej (BSC) HR=0,37 [95% CI: 0,24; 0,55]. Również porównanie terapii skojarzonej vs monoterapii okazuje się istotnie statystycznie skuteczniejsze w wydłużaniu czasu przeżycia całkowitego (HR=0,82; 95% CI: 0,74; 0,92).	Autorzy przeglądu Cochrane Collaboration podkreślają również, że wszyscy chorzy na zaawansowanego raka żołądka powinni być przebadani w kierunku określenia występowania u nich nadekspresji receptora HER2. Jest to niezbędne w celu dobrania odpowiedniego leczenia w zależności od rodzaju nadekspresji receptora HER2 (dodatnia lub ujemna). Według Autorów, w przypadku pacjentów z nadekspresją receptora HER2, wskazane jest zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z najczęściej stosowaną hemioterapią opartą na schematach zawierających fluoropirymidyny i cisplatynę. W przypadku pacjentów bez nadekspresji receptora HER2, zalecanym sposobem leczenia jest zastosowanie chemioterapii 2 lub 3-lekowej zawierającej 5-fluorouracyl, cisplatynę i/lub antracykliny, skojarzonej z docetakselem.
<b>Wagner AD 2009</b>	Ocena najnowszych terapii stosowanych w leczeniu nowotworów żołądkowo-	Przeszukano bazę Medline, jak również abstrakty konferencyjne. Strategia wyszukiwania uwzględniała takie słowa kluczowe jak: „chemotherapy”, „elderly”, „cancer” and „gastrin” or „stomach”.	Autorzy na podstawie wyników włączonego badania o akronimie ToGA, podkreślają, iż w populacji pacjentów z HER2 dodatnimi nowotworami żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów i zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie w	

Nazwa przeglądu	Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
	przełykowych.	<p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka i przełyku (ze szczególnym uwzględnieniem populacji starszych pacjentów i najnowszych badań III fazy).</p> <p>Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem 2009.</p> <p>Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Wagner AD 2009 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	porównaniu do zastosowania samej chemioterapii, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa obu opcji terapeutycznych.	
<b>Mackenzie M 2010</b>	Opracowanie najlepszego schematu chemioterapii w leczeniu zaawansowanego nowotworu żołądka.	<p>Przeszukano następujące bazy informacji medycznych: Medline (okres pomiędzy 2004 rokiem a 4. tygodniem sierpnia 2010 roku), Embase(w okresie pomiędzy 2004 rokiem a 34. tygodniem 2010 roku), CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 3, 2008).</p> <p>Dodatkowo w celu odnalezienia materiałów konferencyjnych dokonano wyszukiwania w bazie American Society of Clinical Oncology (ASCO) w okresie pomiędzy rokiem 2005 a 2010.</p> <p>Ważnym elementem strategii wyszukiwania był odnaleziony na stronach Cochrane przegląd badań klinicznych z 2004 roku. Zidentyfikowano znajdujące się w nim badania zarówno te włączone i wykluczone, a następnie poszerzono o badania opublikowane w późniejszym okresie. Do opracowania włączono jedynie randomizowane badania kliniczne.</p> <p>Badania włączone: o akronimie ToGA (chemioterapia oparta na trastuzumabie w połączeniu z cisplatiną oraz 5-fluorouracylem/kapecytabiną; Bang Y.J. i wsp.2010).</p> <p>Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Mackenzie M 2010 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>Badanie wykazało istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego po dodaniu trastuzumabu do standardowej chemioterapii (HR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,91], p=0,0046; mediana przeżycia: 13,8 miesiące vs 11,1 miesiące). Wykonane w opracowaniu wtórnym obliczenia sugerują również, że względne korzyści z połączenia cisplatiny z trastuzumabem oraz 5-fluorouracylem lub kapecytabiną są większe niż w przypadku chemioterapii opartej na epirubicynie w połączeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem lub kapecytabiną.</p>	<p>W odniesieniu do trastuzumabu ocenianego w niniejszym przeglądzie systematycznych wykazano, iż lek ten w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem lub kapecytabiną jest zalecany w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w populacji pacjentów z ekspresją HER2 dodatnią. Zalecenie to jest oparte na wynikach badania Bang Y.J. 2010, w którym porównywano chemioterapię 5-fluorouracylem z cisplatiną lub kapecytabiną z cisplatiną - oba w połączeniu lub bez trastuzumabu, u pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego.</p>
<b>Croxtall JD 2010</b>	Ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz skuteczności	Przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, AdisBase w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu w leczeniu chorych na raka żołądka. Przeszukano również listę	Jak wykazano na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka. Podanie terapii skojarzonej trastuzumabu i chemioterapii istotnie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: wydłuża czas	

Nazwa przeglądu	Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
	klinicznej i profilu bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka.	referencji w zidentyfikowanych badaniach. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. 2010, NCT01041404, Satoh T 2010.	przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie), jak również nie pogarsza istotnie profilu bezpieczeństwa u chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego.	
<b>Cervantes A 2013</b>	Ocena najnowszych terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanych nowotworów żołądka.	Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia zaawansowanych nowotworów żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Cervantes A 2013 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.	Uwzględniając wyniki badania o akronimie ToGA[1], w którym wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących chemioterapię skojarzoną z trastuzumabem względem chorych przyjmujących samą chemioterapię, w populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których wykazano nadkspresję/ amplifikację HER2 dodatnią, wykazano, że zastosowanie trastuzumabu powinno być rozpatrywane u każdego pacjenta poddanego paliatywnej chemioterapii w analizowanym wskazaniu.	
<b>Delaunoit T 2011</b>	Ocena najnowszych terapii stosowanych	Przeszukano literaturę anglojęzyczną w bazie Medline (styczeń 2005-marzec 2011). Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Delaunoit T 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.	Autorzy opracowania podkreślają, iż na podstawie wyników badania o akronimie ToGA, w którym zastosowanie skojarzenia chemioterapii z trastuzumabem pozwoliło na uzyskanie całkowitego przeżycia pacjentów z nowotworem żołądka wynoszącego ponad rok, chemioterapia w połączeniu z trastuzumabem stała się standardem leczenia pierwszoliniowego, w populacji chorych z HER2 dodatnim nowotworem żołądka.	
<b>Leo S 2013</b>	Ocena terapii stosowanych w leczeniu systemowym (ogólnoustrojowym) nowotworów żołądkowo-jelitowych u starszych pacjentów.	Przeprowadzono przegląd literatury (nie podano dokładnie w jakich bazach). Kryteria włączenia: Badania dotyczące systemowego leczenia nowotworów: okrężnicy, odbytu, żołądka i przełyku. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Leo S 2013 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.	Autorzy opracowania powołują się na wyniki badania ToGA, w którym przewagę chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem względem samej chemioterapii, w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, wykazano również w populacji pacjentów w wieku $\geq 60$ lat. W analizowanej populacji starszych pacjentów zastosowanie trastuzumabu nie zwiększało znamiennej toksyczności leczenia. Uwzględniając jednak kardiotoxyczność związaną ze stosowaniem trastuzumabu i zwiększone ryzyko problemów sercowo-naczyniowych w populacji starszych pacjentów, w analizowanej grupie chorych zalecane jest monitorowanie ewentualnej dysfunkcji skurczowej podczas terapii trastuzumabem.	
<b>Yoong J 2011</b>	Ocena terapii celowanych stosowanych w leczeniu nowotworów żołądka.	Przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, PubMed, w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania terapii celowanych w leczeniu chorych na raka żołądka. Przeszukano również listę referencji w zidentyfikowanych badaniach, jak również	Autorzy opracowania powołują się na wyniki badania o akronimie ToGA, w którym wykazano przewagę chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem względem samej chemioterapii m.in. w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (główny punkt końcowy badania). W opracowaniu podkreślono również korzyści z zastosowania trastuzumabu, jakie wykazano na podstawie analizy post-hoc w subpopulacji z wysoką ekspresją	

Nazwa przeglądu	Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
		<p>abstrakty konferencyjne. Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Yoong J 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>HER2 określaną jako IHC3+ lub IHC2+, w porównaniu do osób, u których występuje niższa ekspresja HER2 (określanych jako IHC0 lub IHC1+/FISH+). Ponadto, terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego raka żołądka.</p>	
<p><b>Okines A 2011</b></p>	<p>Ocena terapii stosowanych w leczeniu nowotworów żołądka i połączenia żołądkowo - przełykowego.</p>	<p>Przeszukano bazę PubMed w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu chorych na raka żołądka. Przeszukano również strony internetowe ASCO, ESMO w celu identyfikacji nieopublikowanych wyników wcześniej zidentyfikowanych badań klinicznych. Wykorzystano publikacje w języku angielskim opublikowane po 1990 roku, jak również abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO z lat 2003-2010. Przeprowadzono również przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov) w celu identyfikacji aktualnie trwających badań klinicznych w zakresie leczenia raka żołądka i połączenia żołądkowo-jelitowego. Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Okines A 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>W opracowaniu powołano się na wyniki badania o akronimie ToGA, w którym wykazano wydłużenie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również uzyskanie większej korzyści klinicznej w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących chemioterapię skojarzoną z trastuzumabem względem chorych przyjmujących samą chemioterapię, w populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których wykazano nadkspresję/amplifikację HER2 dodatnią. Ponadto, podkreślono również, że pacjenci w subpopulacji z wysoką ekspresją HER2 określaną jako IHC3+ lub IHC2+ w porównaniu do osób, u których występuje niższa ekspresja HER2 (określanych jako IHC0 lub IHC1+/FISH+) odnoszą większe korzyści z zastosowania trastuzumabu. Nie zaobserwowano znaczących różnic w toksyczności leczenia pomiędzy analizowanymi grupami.</p>	
<p><b>Zagouri F 2011</b></p>	<p>Ocena efektywności klinicznej terapii celowanych stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych i przerzutowych nowotworów żołądka.</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA. Przeszukano bazę MEDLINE (w okresie do 07.08.2010). Ponadto, sprawdzono również listy referencyjne zidentyfikowanych publikacji. Uwzględniono publikacje w językach: angielskim, francuskim, niemieckim. Kryteria włączenia: Badania dotyczące leczenia nowotworów żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem 2009; inne badania pierwotne: Cortes-Funes H 2007, Bekaii-Saab TS 2009.</p>	<p>Terapia z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego raka żołądka. Jak wykazano na podstawie wyników badania o akronimie ToGA, podanie terapii zawierającej trastuzumab istotnie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie), jak również nie pogarsza istotnie profilu bezpieczeństwa u chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Dane dotyczące bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią pochodzące z badania ToGA sugerują, że nie ma żadnych dodatkowych istotnych działań niepożądanych po podaniu trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka ponad te, które zaobserwować można, gdy jest on stosowany w leczeniu</p>	

Nazwa przeglądu	Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
		<p>Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Zagouri F 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>raka piersi. Ponadto, autorzy opracowania uważają, że wyniki uzyskane w badaniu o akronimie ToGA są zachęcające i stanowią krok naprzód w leczeniu chorych z rakiem żołądka. Autorzy podkreślają również zasadność oceny ekspresji HER2 w analizowanej populacji chorych.</p>	
<b>Raport HTA</b>				
<p><b>NICE 2010</b></p>	<p>Ocena zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego nowotworu żołądka.</p>	<p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące zastosowania trastuzumabu w skojarzeniu z cisplatiną i kapecytabiną lub cisplatiną i 5-fluorouracylem, w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego nowotworu żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA - Bang Y.J. 2010. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu NICE 2010 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p>W rekomendacji NICE powołano się na wyniki badania o akronimie ToGA, którym wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego o odpowiednio: 4,2 miesiąca w grupie badanej otrzymującej trastuzumab i 2,7 miesiąca w grupie kontrolnej, w populacji ogólnej (gdzie duży odsetek stanowili Azjaci) oraz w populacji europejskiej. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu jest dobrze poznany w terapii raka piersi, lek ma działanie kardiotoksyczne, jednak w analizowanym badaniu o akronimie ToGA ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych było podobne w grupie przyjmującej chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem względem zastosowania samej chemioterapii.</p>	<p>Na podstawie danych przedstawionych w raporcie NICE, wydano pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią (5-fluorouracyl + cisplatiną lub kapecytabina + cisplatiną) w populacji pacjentów, u których wykazano ekspresję HER2 określaną jako IHC3+ (czyli w populacji docelowej określonej na podstawie niniejszej analizy). Wyniki badania o akronimie ToGA wykazują, że zastosowanie trastuzumabu wiąże się z uzyskaniem największych korzyści klinicznych właśnie w tej subpopulacji chorych. Ponadto, w ramach raportu NICE podkreślono trudności wynikające z braku możliwości wiarygodnego porównania zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią względem innych trójlekowych schematów leczenia (np. EOX, ECF, ECX) będących standardem postępowania w ramach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii. Utrudnienia te wynikają z faktu, iż badanie o akronimie ToGA jest jak do tej pory jedynym badaniem klinicznym, bezpośrednio odnoszącym się do zarejestrowanej dla trastuzumabu populacji chorych – osób z HER2- dodatnim rakiem żołądka z przerzutami, pozostałe trójlekowe schematy leczenia są oceniane w szerszej, ogólnej populacji chorych z rakiem żołądka.</p>
<p><b>Norman G 2011</b></p>	<p>Ocena zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-</p>	<p>Kryteria włączenia: Badania dotyczące zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego gruczolakoraka</p>	<p>Autorzy opracowania odwołują się do wyników badania o akronimie ToGA, w którym wykazano, iż zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią prowadzi do istotnego statystycznie czasu wydłużenia przeżycia całkowitego,</p>	



Nazwa przeglądu	Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
	<p> dodatniego, przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.</p>	<p> żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem i wsp. 2009. Badania dotyczące pozostałych schematów chemioterapii uwzględnione w opracowaniu Norman G 2011 nie odpowiadają zakresowi niniejszej analizy.</p>	<p> czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii, u chorych wykazujących nadekspresję/ amplifikację HER2. Profil bezpieczeństwa analizowanych terapii był porównywalny, nie obserwowano zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych w grupie przyjmującej trastuzumab.</p>	
<p><b>Schott G. 2010</b></p>	<p> Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka.</p>	<p> Poszukiwano badań klinicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu w leczeniu raka żołądka. Badania włączone: o akronimie ToGA (opisane w postaci doniesienia konferencyjnego) Van Cutsem 2009; inne badania pierwotne: Cortes-Funes H 2007, Rech J 2006 oraz odwołano się do dwóch raportów HTA: NHSC 2009, EMA 2010.</p>	<p> Terapia skojarzona z zastosowaniem trastuzumabu i chemioterapii jest skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych na HER2 dodatniego, zaawansowanego raka żołądka. Podanie terapii skojarzonej: trastuzumab i chemioterapia istotnie wpływa na poprawę parametrów z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie), jak również nie pogarsza istotnie profilu bezpieczeństwa u chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Dane dotyczące bezpieczeństwa trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią pochodzące z badania ToGA sugerują, że nie ma żadnych dodatkowych istotnych działań niepożądanych po podaniu trastuzumabu stosowanego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka ponad te, które zaobserwować można, gdy jest on stosowany w leczeniu raka piersi.</p>	
<p><b>NHSC 2007</b></p>	<p> Ocena zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, zaawansowanego nowotworu żołądka.</p>	<p> Kryteria włączenia: Badania dotyczące zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, zaawansowanego nowotworu żołądka. Badania włączone: - o akronimie ToGA Bang Y.J. 2010; inne badania pierwotne: Gravalos 2006, Rech 2006.</p>	<p> Autorzy, opierając się na wynikach badania randomizowanego III fazy (badania o akronimie ToGA) oraz dwóch badań II fazy i Rech 2006 (badanie dotyczące leczenia pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię), podkreślają, iż skojarzenie leczenia chemioterapeutycznego z trastuzumabem, jest pierwszą celowaną opcją terapeutyczną wobec pacjentów z HER2-dodatnimi nowotworami żołądka.</p>	
<p><b>EPAR 2010</b></p>	<p> Ocena zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.</p>	<p> Kryteria włączenia: Badania dotyczące zastosowania trastuzumabu w leczeniu HER2-dodatniego, przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Badania włączone: o akronimie ToGA Bang Y.J 2010.</p>	<p> Bazując na wynikach badania o akronimie ToGA, uznano, iż trastuzumab stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5- fluorouracylem oraz cisplatyną jest zalecany w terapii pacjentów z HER2-dodatnim, przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii przeciwnowotworowej.</p>	

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca dokonał przeszukiwania następujące bazy danych:

- Medline – dostęp przez Pubmed,
- Embase,
- Cochrane Library,

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 06.05.2013r. dla baz Medline, Cochrane oraz EMBASE.

Analitik AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	populację pacjentów stanowią chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej (populacja docelowa zgodna ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin oraz spełniająca kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ	-
<b>Interwencja</b>	Herceptin (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna	-
<b>Komparatory</b>		-
<b>Punkty końcowe</b>	skuteczność kliniczna (mierzona m.in.: czasem przeżycia całkowitego, czasem przeżycia wolnego od progresji choroby, czasem do wystąpienia progresji choroby, odpowiedzią na leczenie, całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie, stabilizacją choroby, progresją choroby, wskaźnikiem kontroli choroby, czasem trwania odpowiedzi na leczenie, ukończeniem udziału w badaniu [wskaźnik retencji], niepowodzeniem leczenia [konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu], ukończeniem udziału w badania z powodu braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie, czasem do ukończenia udziału w badaniu [niepowodzenia w leczeniu], czasem do ukończenia udziału w badania z powodu braku skuteczności leczenia, ryzykiem zgonu, jakością życia) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony m.in. ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych [ogółem, ciężkich i poważnych], działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacją z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonem z powodu działań niepożądanych [ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem] oraz czasem do ukończenia udziału w badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych),	-
<b>Typ badań</b>	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz badania pierwotne o niższej wiarygodności.	-
<b>Inne kryteria</b>	-	-

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy, którego jakość oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Badanie dotyczyło oceny efektywności klinicznej trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolaka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej – badanie o akronimie ToGA opisane w publikacji (Bang 2010).

Dodatkowo wykorzystano dane dotyczące badania ToGA przedstawione w [redacted], 6 abstraktów konferencyjnych Van Cutsem 2009, Chung 2010, Satoh 2010, Bang 2008, Yang 2011, Bang 2009 oraz 5 publikacji wtórnych Schulte 2010, Jorgensen 2010, Petrelli 2009, Bang 2012, Hohler 2012.

Autorzy analizy zidentyfikowali również 6 badań o niższej wiarygodności:

- 2 badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne) dotyczących efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej Hegewisch- Becker S 2012, badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej Shitara 2012; [redacted])
- 2 badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne) niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu, jednak uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (badania prospektywne bez grupy kontrolnej Gravalos C 2011, Cortes-Funes H 2007).



Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie o akronimie <b>ToGA</b> (populacja ogólna) publikacja <i>Bang 2010</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche.</p>	<p><u>Założenia metodyczne:</u> ocena wyższości (superiority)</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> Wieloośrodkowe (122 ośrodki kliniczne w 24 państwach w przypadku populacji ogólnej w tym 16 ośrodków klinicznych w Japonii),</p> <p><u>RCT:</u> TAK, badanie III fazy,</p> <p><u>Zaślepienie:</u> przeprowadzone bez zamaskowania próby</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana w grupie badanej wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej – 17,1 mc</p> <p><u>Podtyp wg AOTM:</u> IIA.</p> <p><u>Jakość wg Jadad:</u> 3/5</p>	<p><u>Grupa badana:</u> trastuzumab podawany we wlewie dożylnym, dawka początkowa 8 mg/kg podawana 1.dnia cyklu, następnie podawano 6 mg/kg, co 3 tygodnie, do momentu wystąpienia progresji choroby, nadmiernej toksyczności leczenia lub wycofania zgody pacjenta; kapecytabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>) podawana doustnie, 2 razy dziennie, przez 14 dni, co 3 tygodnie, przez 6 cykli; 5-fluoruracyl (800 mg/m<sup>2</sup>/dzień) podawany w ciągłym wlewie dożylnym, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (1.-5. dzień każdego cyklu); cisplatyna (80 mg/m<sup>2</sup>) podawana w postaci 2- godzinnego wlewu, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (1. dzień każdego cyklu).</p> <p><u>Grupa kontrolna<sup>^</sup>:</u> kapecytabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>) podawana doustnie, 2 razy dziennie, przez 14 dni, co 3 tygodnie, przez 6 cykli; 5-fluoruracyl (800 mg/m<sup>2</sup>/dzień) podawany w ciągłym wlewie dożylnym, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (1.-5. dzień każdego cyklu); cisplatyna (80 mg/m<sup>2</sup>) podawana w postaci 2-godz. wlewu, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (1 dzień każdego cyklu).</p>	<p>Chorzy na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo- przelykowego, u których w wykazano nadekspresję HER2 określaną jako IHC3+ lub FISH+.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, pacjenci niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego,</li> <li>- komórki guza nowotworowego wykazujące nadekspresję receptorów HER2,</li> <li>- mierzalna lub niemierzalna choroba,</li> <li>- stan sprawności ogólnej wynoszący 0, 1 lub 2 według klasyfikacji ECOG,</li> <li>- prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych,</li> <li>- kobiety i mężczyźni w wieku, &gt;18 roku życia,</li> <li>- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza chemioterapia w zakresie choroby zaawansowanej lub z przerzutami,</li> <li>- brak integralności fizycznej górnego odcinka przewodu pokarmowego lub zespół złego wchłaniania,</li> <li>- zastoinowa niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) &lt;50%,</li> <li>- niekontrolowane nadciśnienie,</li> <li>- zawał serca pełnościenny, dławica piersiowa wymagająca leczenia, klinicznie istotna choroba zastawek serca, wysokie ryzyko arytmii,</li> <li>- aktywne krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego,</li> <li>- upośledzenie wchłaniania,</li> <li>- choroba serca w wywiadzie</li> <li>- występowanie duszności w spoczynku w związku z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej lub innych chorób,</li> <li>- pacjenci wymagający terapii wspomagającej tlenem,</li> <li>- przerzuty nowotworowe do mózgu.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana: trastuzumab + kapecytabina lub 5-fluorouracyl + cisplatyna, N=298 (populacja ITT), N=294 (populacja analizowana).</p> <p>Grupa kontrolna: kapecytabina lub 5-fluorouracyl + cisplatyna, N=296 (populacja ITT), N=290 (populacja analizowana).</p>	<p>czas przeżycia całkowitego [główny punkt końcowy badania],</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolnego od progresji choroby,</li> <li>- czas do wystąpienia progresji choroby,</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>- odpowiedź na leczenie,</li> <li>- całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie,</li> <li>- stabilizacja choroby,</li> <li>- progresja choroby,</li> <li>- wskaźnik kontroli choroby,</li> <li>- niepowodzenie leczenia</li> <li>- zgon,</li> <li>- jakość życia,</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>badanie <b>Shitara K 2012</b> (opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego o Shitara K 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Liczba ośrodków:</u> brak informacji <u>RCT:</u> nie, badanie obserwacyjne, retrospektywne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, <u>Podtyp wg AOTM:</u> podtyp IVC <u>Zaślepienie:</u> nie <u>Okres obserwacji:</u> brak informacji <u>Jakość wg Jadad:</u> nie dotyczy</p>	<p>Trastuzumab (nie podano dokładnie w jakim schemacie) jako pierwsza, druga lub kolejna linia leczenia</p>	<p>Chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej</p> <p>Liczebność grupy: chemioterapia zawierająca trastuzumab podawana jako I, II lub kolejna linia terapii N=567 (przebadano) N=287 (u których dokonano oceny statusu HER2).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak informacji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji.</p>	<p>Brak informacji o głównym punkcie końcowym badania. - mediana czasu przeżycia całkowitego.</p>
<p>badanie o akronimie <b>HerMES</b> (opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego o Hegewisch-Becker S 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p><u>Liczba ośrodków:</u> wieloośrodkowe (ośrodki w Niemczech, nie podano dokładnie jakiego), <u>RCT:</u> nie, badanie obserwacyjne, prospektywne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej, <u>Podtyp wg AOTM:</u> podtyp IVC <u>Zaślepienie:</u> nie <u>Okres obserwacji:</u> Czas badania: kwiecień 2010 – styczeń 2012. <u>Jakość wg Jadad:</u> nie dotyczy</p>	<p><u>Grupa badana:</u> trastuzumab + 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna (28%) lub 5-fluorouracyl + cisplatyna + leukoworyna (17%) lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna + docetaksel (8%) lub 5-fluorouracyl + leukoworyna + oksaliplatyna (7%) lub kapecytabina (6%) lub inne kombinacje leków (25%) lub trastuzumab w monoterapii (7%)</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Brak szczegółowych informacji odnośnie schematu dawkowania leków. Chemioterapia zawierająca trastuzumab była podawana co 2-3 tyg w dawce, której mediana wynosiła 4-6 mg/kg.</p>	<p>Chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.</p> <p>Liczebność grupy: N=110 (dane za okres od kwietnia 2010 do stycznia 2012), docelowa liczebność populacji 1 500.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek &gt;18. roku życia, - histologiczne potwierdzone, zaawansowany rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, - miejscowo zaawansowana i/lub przerzutowa choroba, - guz HER2 dodatni, - chorzy kwalifikujący się do leczenia produktem leczniczym Herceptin w opinii lekarza. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak chęci lub możliwości podpisania zgody na udział w badaniu, - jakiegokolwiek przeciwwskazania, interakcje lub niezgodności związane ze stosowaniem produkt leczniczego Herceptin.</p>	<p><u>Główny pkt. końcowy:</u> odpowieź na leczenie; czas przeżycia wolnego od progresji choroby; czas przeżycia całkowitego; <u>pozostałe pkt. końcowe:</u> ocena statusu HER2 guza, ocena wdrożenia wytycznych i rekomendacji dotyczących podania produktu Herceptin® w ramach powszechnej praktyki klinicznej; ocena koniczności stosowania leczenia chemioterapeutycznego i terapii dodatkowych; ocena intensywności bólu oraz stosowania leków przeciwbólowych; ocena zmian masy ciała; jakość życia; profil bezpieczeństwa.</p>

Skuteczność kliniczną w badaniu ToGA oceniano w populacji FAS. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji SAP. Populacja FAS - ang. Full Analysis Set, spełniająca kryteria analizy ITT (ang. Intention To Treat); definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku stosowanego w badaniu; w populacji FAS grupy zostały określone zgodnie z randomizacją. Populacja SAP – ang. Safety Analysis Population (populacja bezpieczeństwa), definiowana jako wszyscy zrandomizowani do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1. dawkę leku; w populacji bezpieczeństwa grupy zostały określone na podstawie aktualnie otrzymywanego leku. ^ Schemat chemioterapii (n,%) w grupie badanej: kapecytabina + cisplatyna: 256 (87%) oraz 5-fluorouracyl + cisplatyna: 38 (13%) i w grupie kontrolnej: kapecytabina + cisplatyna: 255 (88%) oraz 5-fluorouracyl + cisplatyna: 35 (12%).

### **Definicja punktów końcowych (wg badania ToGA):**

**Tabela 13. Rodzaje i definicje punktów końcowych z badania ToGA.**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja / opis</b>
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)</b>	PFS (ang. progression-free survival) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn, monitorowany co 6 tygodni
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS)</b>	OS (ang. overall survival) – czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn
<b>Czas do wystąpienia progresji choroby</b>	TTP (ang. time to progression) – definiowana jako liczba dni od daty randomizacji do momentu wystąpienia obiektywnej progresji choroby, zgodnie z kryteriami RECIST lub zgonu chorego, który był uznawany za progresję, jeśli wystąpił nie dalej niż 6 miesięcy od ostatniej oceny wg RECIST
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie</b>	CR (ang. Complete Response): całkowite zniknięcie zmian; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie</b>	PR (ang. Partial Response): zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów.
<b>Stabilizacja choroby</b>	SD (ang. Stable Disease): sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.
<b>Progresja choroby</b>	PD (ang. Progressive Disease): zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.
<b>Wskaźnik kontroli choroby</b>	całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby
<b>Ukończenie udziału w badaniu</b>	wskaźnik retencji
<b>Niepowodzenie leczenia</b>	koniczność zastosowanie chemioterapii II rzutu w związku z wystąpieniem progresji choroby
<b>Jakość życia</b>	oceniana po każdym kolejnym 3. tygodniu od udokumentowania progresji choroby za pomocą kwestionariusza European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC

### **Ograniczenia AKL przedstawione przez Wnioskodawcę:**

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

wnioski z analizy oparto przede wszystkim na wynikach 1. randomizowanego badania klinicznego (badanie o akronimie ToGA w zakresie populacji ogólnej oraz subpopulacji w nim uwzględnionych; badanie rejestracyjne), w którym populacja biorąca udział była stosunkowo duża (584 pacjentów); warto również zaznaczyć, że badanie o akronimie ToGA jest jedynym (na chwilę obecną) badaniem klinicznym, bezpośrednio odnoszącym się do zarejestrowanej dla trastuzumabu populacji chorych – osób z HER2-dodatnim rakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego; w związku z powyższym na chwilę obecną nie możliwe jest przeprowadzenie porównania bezpośredniego trastuzumabu podawanego z chemioterapią z innym trójlekowym schematem leczenia; należy jednak zaznaczyć, że komparator wybrany dla trastuzumabu w ramach przeprowadzonego porównania odpowiada warunkom obowiązującym w polskiej praktyce klinicznej,

odnalezienie tylko jednego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną, uniemożliwiło przeprowadzenie porównania uzyskanych wyników z wynikami otrzymanymi w innych próbach klinicznych; niemożliwe było zatem przeprowadzenie meta-analizy wyników, w celu zwiększenia ich wiarygodności,

brak dostępu do szczegółowych danych dotyczących subpopulacji pacjentów z IHC3+ lub IHC2+/FISH+ (w analizie przedstawiono wyniki 2. punktów końcowych dla powyższej subpopulacji – czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby) oraz subpopulacji z chorobą w stadium przerzutowym (w analizie przedstawiono wyniki 1. punktu końcowego dla powyższej subpopulacji – czasu przeżycia całkowitego); należy jednocześnie zaznaczyć, że czas przeżycia całkowitego stanowi główny punkt badania o akronimie ToGA, a tym samym pierwszorzędowy punkt końcowy – istotny z klinicznego

punktu widzenia, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę stosowania analizowanej technologii wnioskowanej nad komparatorem w populacji docelowej,

w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuski, niemiecki i polski.

#### Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie o akronimie ToGA:

przeprowadzone bez zamaskowania próby (badanie otwarte), przez co wiarygodność wewnętrzna danych może być niższa; Autorzy badania o akronimie ToGA (Bang i wsp. 2010) podkreślają jednak, że taki projekt badania był możliwy do przyjęcia ze względów etycznych, w związku z uwzględnieniem w badaniu osób ciężko chorych, jak również ze względu na fakt, iż miało to niewielki wpływ na główny punkt końcowy badania (czas przeżycia całkowitego); ponadto, że względów etycznych w onkologii nie stosuje się prawie w ogóle zamaskowania próby,

brak stratyfikacji pacjentów w badaniu w zależności od regionu geograficznego/ pochodzenia pacjentów biorących udział w badaniu, gdyż inne czynniki stratyfikujące zostały uznane za bardziej istotne klinicznie w momencie projektowania badania (Bang i wsp. 2010),

większość pacjentów włączonych do badania stanowili chorzy pochodzenia azjatyckiego (ponad 50% osób w każdej z grup), z kolei drugą grupą pod względem liczebności byli chorzy pochodzenia kaukaskiego (ponad 30% w każdej z grup); należy jednak zaznaczyć (co podkreślono również w opracowaniu NICE), że przedstawione subanalizy w poszczególnych populacjach potwierdzają uzyskanie porównywalnej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (główny punkt końcowy badania),

stopień ekspresji receptora HER2 u pacjentów zakwalifikowanych do badania analizowano metodą immunohistochemiczną (IHC) oraz metodami hybrydyzacji in situ (FISH) (Bang i wsp. 2010), [redacted]; pacjenci, u których wystąpiła wysoka nadekspresja HER2 byli określani jako: IHC2+/ FISH+ oraz IHC3+ (IHC3+/ FISH+, IHC3+/ FISH-, IHC3+/ FISH brak wyniku) i stanowili ogółem zdecydowaną większość chorych włączonych do badania o akronimie ToGA 76% (446/584) w porównaniu do niewielkiego odsetka pacjentów określanych jako IHC 0/FISH+ oraz IHC 1+/FISH+ - 22% (131/584). Ponadto, 1% pacjentów (7/584) zostało sklasyfikowanych jako IHC brak wyniku/ FISH [redacted]

uwzględniono niewielki odsetek pacjentów, u których nie wystąpiła nadekspresja HER2 (22%) –IHC0/FISH+ oraz IHC1+/FISH+; należy mieć jednak na uwadze (co podkreślają Autorzy badania o akronimie ToGA (Bang i wsp. 2010)), że w czasie rozpoczynania badania nie zostały ustalone jeszcze najbardziej odpowiednie procedury testowania nadekspresji HER2 w raku żołądka, w związku z czym kryteria zaproponowane przez Hofmann i wsp. zostały dopracowane w fazie skreeningowej, jednakże nie miało to ostatecznie wpływu na wyniki w zakresie skuteczności we wnioskowanej populacji,

w ramach badania o akronimie ToGA uwzględniono pacjentów z przerzutowym i miejscowo zaawansowanym stadium choroby; [redacted]

[redacted]; należy jednak zaznaczyć, że w każdej z analizowanych grup chorych z miejscowym zaawansowaniem choroby stanowili niewielki odsetek (po 3% w każdej z grup; ogółem 20/584),

brak przeprowadzenia niezależnej oceny odpowiedzi na leczenie, która mogłaby zwiększyć wiarygodność analiz dotyczących odsetka odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od progresji choroby; ostatecznie jednak, jak podkreślają Autorzy badania ToGA (Bang i wsp. 2010) jej brak nie miał wpływu na główny punkt końcowy badania (czas przeżycia całkowitego),

brak statystycznej analizy jakości życia pacjentów w porównywanych grupach biorących udział w badaniu o akronimie ToGA,

charakteryzuje się umiarkowaną wiarygodnością (uzyskało 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad).

#### Badanie o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne):

badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej *Hegewisch- Becker S 2012, Shitara 2012, Gravalos C 2011, Cortes-Funes H 2007;*

badanie retrospektywne *Shitara 2012;*

badanie opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych lub danych ze strony rejestrów klinicznych (brak publikacji pełnotekstowych) *Hegewisch- Becker S 2012, Shitara 2012, Cortes-Funes H 2007;*

badania, w których brała udział niewielka liczba osób (poniżej 100) *Gravalos C 2011, Cortes-Funes H 2007;*

uwzględniono pacjentów, u których stosowano również inne niż analizowany schematy leczenia *Hegewisch-Becker S 2012, Gravalos C 2011, Cortes-Funes H 2007*, lub nie podano dokładnie jaki schemat oprócz trastuzumabu był stosowany” *Shitara 2012*;

**Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza			
<b>Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda</b>	0	Bezobjawowy. Pełna aktywność.		
	1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę.		
	2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku.		
	3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku.		
	4	Przebywa cały czas w łóżku.		
	5	Zgon.		
<b>Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST</b>	Całkowita odpowiedź (ang. Complete Response, CR)		Ustąpienie wszystkich zmian docelowych.	
	Częściowa odpowiedź (ang. Partial Response, PR)		Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych.	
	Stabilizacja choroby (ang. Stable Disease, StD)		Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD.	
	Progresja choroby (ang. Progressive Disease, PD)		Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych	
<b>Kwestionariusz oceniający jakość życia – QLQ-C30</b>	Został utworzony przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Służy do oceny ogólnej jakości życia pacjentów z chorobami nowotworowymi. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia rol społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu (AP;13), duszności (DY;8), bezsenność (SL;11), zaparcia (CO;16), biegunka (DI;17) oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby (FI;28).			
<b>Kwestionariusz oceniający jakość życia – QLQ-STO22</b>	Został utworzony przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Stosowany jako część dodatkowa do kwestionariusza QLQ-C30, u chorych na raka żołądka.			
<b>Ocena statusu HER2</b>	Skala	Skala oceny barwienia metodą IHC		Wynik oceny nadekspresji HER2
	0	Materiał chirurgiczny -wzór barwienia Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej obserwowane w <10% komórek guza.	Materiał biopsyjny - wzór barwienia Brak wybarwienia lub wybarwienie błony komórkowej jakiegokolwiek komórki guza.	Negatywny
	1+	Błede/ledwie zauważalne wybarwienie wykryte w >10% komórek guza; w komórkach są wybarwione jedynie części ich błony komórkowej.	Grupa komórek nowotworowych z bladym/ledwie zauważalnym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek.	Negatywny
	2+	Lekkie do umiarkowanego całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w >10% komórek guza.	Grupa komórek nowotworowych z lekkim do umiarkowanego całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej niezależnie od odsetka wybarwionych komórek.	Wątpliwy
	3+	Silne całkowite, podstawnoboczne lub boczne wybarwienie błony komórkowej wykrywane w >10% komórek guza.	Grupa komórek nowotworowych z silnym całkowitym, podstawnobocznym lub bocznym wybarwieniem błony komórkowej	Dodatni



Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza		
			niezależnie od odsetka wybarwionych komórek.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

**Badanie ToGA (trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna vs: 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna)** – badanie III fazy, z randomizacją, przeprowadzone bez zamaskowania próby, badanie uzyskało liczbę 3 punktów wg skali Jadad (punktacja została obniżona ze względu na brak maskowania/ zaślepienia – badanie typu open label). Według klasyfikacji doniesień naukowych badanie ToGA zostało ocenione jako podtyp IIA (tj.: poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją), natomiast w skali GRADE metodyka badania została oceniona wysoko.

Opisywana próba była prowadzona w 122 ośrodkach klinicznych w 24 państwach w przypadku populacji ogólnej, w tym 16 ośrodków klinicznych w Japonii. Badanie finansowane było przez firmę Roche.

**Badanie Shitara K 2012** - badanie obserwacyjne, retrospektywne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej. Według klasyfikacji doniesień naukowych badanie zostało ocenione jako podtyp IVC (tj.: badanie opisowe - inne badanie grupy pacjentów), natomiast w skali GRADE metodyka badania została oceniona nisko. Badanie nie zostało ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej.

**Badanie HerMES** - badanie obserwacyjne, prospektywne, przeprowadzone bez grupy kontrolnej. Według klasyfikacji doniesień naukowych badanie zostało ocenione jako podtyp IVC (tj.: badanie opisowe - inne badanie grupy pacjentów), natomiast w skali GRADE metodyka badania została oceniona nisko. Badanie nie zostało ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej. Badanie finansowane było przez firmę Roche.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków dochodzono do konsensusu z pomocą trzeciej osoby.

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD).

Metaanalizę wyników wykonywano w przypadku podobieństwa metodyki (ocenianych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubionym drukiem.

**Subpopulacja pacjentów badania ToGA, wyodrębniona w zależności od stopnia ekspresji receptora HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby**

- ❖ **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS)**

**abela 15. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite:** trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna vs: [redacted] subpopulacja pacjentów z badania ToGA w zależności od stopnia ekspresji receptora HER2 oraz stopnia zaawansowania choroby.

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

Wyniki na podstawie publikacji *Bang 2010*, dodatkowe dane dotyczące subpopulacji z IHC3+ zaczerpnięto z raportu NICE 2010, natomiast dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie CHPL Herceptin i nieopublikowanych danych z [redacted]. Bd – brak danych. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. [redacted]

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina [redacted] wiąże się z:

- **istotnie statystycznie dłuższym** czasem przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC3+/FISH+, IHC2+/FISH+ lub IHC3+ (analiza post-hoc) oraz nowotworem dającym przerzuty;
- **istotnie statystycznie dłuższym** czasem przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów: IHC2+/FISH+ lub IHC3+;
- **brakiem istotnych statystycznie** różnic w czasie przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC0/FISH+(analiza post-hoc), IHC1+/FISH+, IHC2+/FISH+, IHC3+/FISH ujemny, IHC0 lub 1+/FISH+(analiza post-hoc), z chorobą miejscowo zaawansowaną.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w [redacted] wyniosła 17,9 miesiąca w grupie trastuzumabu i 12,3 mc w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia zdarzenia w danej jednostce czasu było o 43% mniejsze u chorych otrzymujących trastuzumab, HR = 0,57 (95%CI: 0,41; 0,79). Wynik był IS, p<0,05.

### Populacja ogólna pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) badania ToGA

❖ przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) czas do wystąpienia progresji choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang.time to event) trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna vs: [redacted]; populacja ogólna z badania ToGA.

Punkt końcowy	Grupa badana N=294 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna N=290 Mediana [95% CI]	HR (95%CI)	Wartość p
Czas przeżycia całkowitego	13,8 [12; 16]	11,1 [10; 13]	<b>0,74 (0,60; 0,91)</b>	<b>p=0,0046</b>
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	6,7 [6; 8]	5,5 [5; 6]	<b>0,71 (0,59; 0,85)</b>	<b>p=0,0002</b>
Czas do wystąpienia progresji choroby	7,1 [6; 8]	5,6 [5; 6]	<b>0,70 (0,58; 0,85)</b>	<b>p=0,0003</b>
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	6,9 [6; 8] (N=139)	4,8 [4; 6] (N=100)	<b>0,54 (0,40; 0,73)</b>	<b>p&lt;0,0001</b>

Wyniki na podstawie publikacji *Bang 2010* oraz nieopublikowanych danych z raportu za 2009 dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. [redacted];

Analiza wykazała, że podanie **trastuzumabu** w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina **vs** [redacted] wiąże się z **istotnie statystycznie dłuższym** czasem przeżycia całkowitego, czasem przeżycia wolnego od progresji choroby, czasem do wystąpienia progresji choroby, czasem trwania odpowiedzi na leczenie.

Mediana czasu przeżycia całkowitego (na podstawie publikacji *Bang 2010*) wyniosła 13,8 miesiąca w grupie trastuzumabu i 11,1 mc w grupie kontrolnej, HR = 0,74 (95%CI: 0,6; 0,91), wynik był IS, p=0,0046. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,7 miesiąca w grupie trastuzumabu i 5,5 mc w grupie kontrolnej, HR = 0,71 (95%CI: 0,59; 0,85), wynik był IS, p=0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 7,1 miesiąca w grupie trastuzumabu i 5,6 mc w grupie kontrolnej, HR = 0,70 (95%CI: 0,58; 0,85), wynik był IS, p=0,0003. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,9 miesiąca w grupie trastuzumabu i 4,8 mc w grupie kontrolnej, HR = 0,54 (95%CI: 0,4; 0,73), wynik był IS, p<0,0001.

❖ **Odpowiedź na leczenie, odpowiedź na leczenie, zgon**

Tabela 17. **Skuteczność kliniczna** (dychotomiczne punkty końcowe) trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna vs: [redacted]; populacja ogólna z badania ToGA.

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



odpowiedzi terapeutycznej*			
----------------------------	--	--	--

Wyniki na podstawie publikacji *Bang 2010* oraz nieopublikowanych danych z [redacted]. \*na podstawie nieopublikowanych danych z [redacted]. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. [redacted]; Bd – brak danych. \$ - W większości przypadków związany z chorobą podstawową; # - Konieczność zastosowania chemioterapii II rzutu u osob, u których wystąpiła progresja choroby. ^ - wartości podane w publikacji referencyjnej.

Analiza wykazała, że podanie **trastuzumabu** w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina vs [redacted] wiąże się z:

- **istotnie statystycznie większym** prawdopodobieństwem wystąpienia: odpowiedzi na leczenie (47% vs 35%), częściowej odpowiedzi na leczenie (42% vs 32%), kontroli choroby (78,9% vs 69,3%), ukończenia >6 cykli terapii (57,4% vs 11,8%);
- **istotnie statystycznie mniejszym** ryzykiem wystąpienia: progresji choroby (12% vs 18%) ukończenia <6 cykli terapii (33,2% vs 46,3%), ukończenia 6. cykli terapii (8,1% vs 39,9%);
- **brakiem istotnych statystycznie** różnicy w wystąpieniu: całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilnej choroby, zgonu ogółem, zgonu z powodu progresji choroby lub nieznanymi przyczyn, przerwania leczenia z przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem (ogółem) oraz z powodu niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej.

❖ **Jakość życia**

**Tabela 18. Średni czas przebywania (w miesiącach) w każdym ze stanów zdrowotnych, trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna vs: [redacted]; populacja ogólna z badanie ToGA.**

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

Wyniki na podstawie abstraktu konferencyjnego *Chung 2010*. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. [redacted]; MD – różnica w średnich (ang. Mean difference)

Wyniki analizy Q-TWiST opublikowanej w abstrakcie konferencyjnym *Chung 2010* wykazały, że podanie **trastuzumabu** w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina vs [redacted] wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby bez negatywnego wpływu na jakość życia oraz bezpieczeństwo chorych.

Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Satoh 2010* wykazano, że pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnej różnicy odnośnie wpływu leczenia na ogólną jakość życia, a także w odniesieniu do poszczególnych aspektów ocenianych w kwestionariuszach (QLQ-C30 wersja 3 oraz QLQ-STO22).

**Pozostałe subpopulacje pacjentów analizowane w badaniu ToGA**

**Tabela 19. Skuteczność kliniczna (mediana czasu przeżycia całkowitego) trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna vs: [redacted]; subpopulacje z badania ToGA.**

Punkt końcowy	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR (95%CI)	Wartość p
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od pierwotnej lokalizacji nowotworu (N=584)</b>				
Połączenie żołądkowo-przelykowe (N=106)	bd		0,67 (0,42; 1,08)	p>0,05
Żołądek (N=478)	bd		<b>0,76 (0,60; 0,96)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od mierzalności choroby (N=584)</b>				
Mierzalna (N=526)	bd		<b>0,66 (0,53; 0,82)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Niemierzalna (N=58)	bd		1,78 (0,87; 3,66)	p>0,05

<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od stopnia sprawności ECOG (N=584)</b>			
0-1 (N=527)	bd	<b>0,71 (0,56; 0,89)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
2 (N=57)	bd	0,96 (0,51; 1,79)	p>0,05
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od zastosowanej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (N=584)</b>			
Chemioterapia zawierająca 5- fluorouracyl (N=73)	bd	0,70 (0,40; 1,23)	p>0,05
Chemioterapia zawierająca kapecytabinę (N=511)	bd	<b>0,75 (0,60; 0,95)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od wieku (N=584)</b>			
Wiek <60 lat (N=279)	bd	0,84 (0,62; 1,14)	p>0,05
Wiek >60 lat (N=205)	bd	<b>0,66 (0,49; 0,88)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od płci (N=584)</b>			
Kobiety (N=140)	bd	0,78 (0,51; 1,21)	p>0,05
Mężczyźni (N=444)	bd	<b>0,73 (0,58; 0,93)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od regionu geograficznego (N=584)</b>			
Azja (N=319)	bd	0,82 (0,61; 1,11)	p>0,05
Centralna i Południowa Ameryka (N=52)	bd	<b>0,44 (0,21; 0,90)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Europa (N=190)	bd	<b>0,63 (0,44; 0,89)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Inne (N=23)	bd	1,22 (0,48; 3,08)	p>0,05
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od rodzaju raka żołądka [4. pacjentów nie mogło zostać ocenionych pod kątem rodzaju raka żołądka – 1 w grupie badanej oraz 3. w grupie kontrolnej] (N=580)</b>			
Rozlany (N=51)	bd	1,07 (0,56; 2,05)	p>0,05
Jelitowy (N=438)	bd	<b>0,69 (0,54; 0,88)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Mieszany (N=91)	bd	0,86 (0,51; 1,46)	p>0,05
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od obecności przerzutów trzewiowych [do płuc lub wątroby] (N=584)</b>			
Brak przerzutów (N=243)	bd	0,88 (0,63; 1,23)	p>0,05
Występowanie przerzutów (N=341)	bd	<b>0,65 (0,49; 0,85)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od wcześniejszej resekcji żołądka (N=584)</b>			
Nie przeprowadzono (N=451)	bd	<b>0,72 (0,57; 0,91)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Przeprowadzono (N=133)	bd	0,81 (0,49; 1,34)	p>0,05
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od wcześniejszej resekcji żołądka (N=584)</b>			
Nie zastosowano (N=545)	bd	<b>0,73 (0,59; 0,91)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Zastosowano (N=39)	bd	0,96 (0,39; 2,33)	p>0,05
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od liczby miejsc przerzutów [u 1. pacjenta w grupie badanej nie przeprowadzono oceny na początku badania] (N=583)</b>			
1-2 (N=298)	bd	0,93 (0,68; 1,26)	p>0,05
>2 (N=285)	bd	<b>0,57 (0,43; 0,77)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Analiza dla subpopulacji pacjentów w zależności od liczby zmian dających przerzuty [u 1. pacjenta w grupie badanej nie przeprowadzono oceny na początku badania] (N=583)</b>			
1-4 (N=244)	bd	0,89 (0,64; 1,25)	p>0,05
>4 (N=339)	bd	<b>0,64 (0,49; 0,84)</b>	<b>p&lt;0,05</b>

Wyniki na podstawie publikacji *Bang 2010*. W publikacji *Bang 2010*, stwierdzono że wyniki dotyczące poszczególnych subpopulacji należy interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką liczbę zdarzeń dotyczących przeżyć, które wystąpiły w niektórych grupach. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna; Bd – brak danych.

Analiza wykazała, że podanie **trastuzumabu** w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina vs wiąże się z

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

stosowano wcześniej chemioterapię, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła 1-2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła 1-4.

### **Badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne)**

Prospektywne badanie kliniczne (HerMES) bez grupy kontrolnej, badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Hegewisch-Becker 2012)

Wyniki: Mediana czasu trwania leczenia z zastosowaniem trastuzumabu wyniosła 4,4 miesiące (0-17,1). Czas przeżycia wolny od progresji choroby: 6,8 miesięcy. Na chwilę obecną brak informacji w zakresie innych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, które mają być analizowane w badaniu. Jakość życia oceniana na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-STO22 pozostawała na stabilnym poziomie przez czas trwania obserwacji.

Konkluzje: Połączenie trastuzumabu z różnymi schematami chemioterapii (w tym również z chemioterapią według schematu: 5-fluorouracyl/ kapecytabina + cisplatyna, który podawano 28% pacjentów) okazało się bezpieczne i skuteczne w ramach powszechnej praktyki klinicznej leczenia przerzutowego raka żołądka. Wstępne wyniki badania potwierdzają wyniki uzyskane w ramach badania o akronimie ToGA wskazując, iż leczenie z zastosowaniem chemioterapii zawierającej trastuzumab powinno stanowić standard w leczeniu pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem żołądka.


Retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Shitara 2012).

Wyniki: Pacjenci z HER2 dodatnim nowotworem leczeni z zastosowaniem trastuzumabu uzyskali istotnie statystycznie dłuższą medianę czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów leczonych bez trastuzumabu: 26,6 miesięcy vs 13,5 miesięcy (p=0,015). Pacjenci, u których nie wykryto HER2 dodatniego nowotworu oraz pacjenci z HER2 dodatnim rakiem nieleczeni trastuzumabem mieli porównywalny czas przeżycia. Na podstawie przeprowadzonej wieloczynnikowej analizy wykazano, że podawanie trastuzumabu było niezależnie związane z uzyskaniem lepszego rokowania (HR=0,54; p=0,04).

Konkluzje: Pomimo retrospektywnego charakteru badania i małego rozmiaru próbki, wykazano że HER-2 dodatnie u pacjentów z zaawansowanym żołądka wpływa na lepsze rokowanie w porównaniu z pacjentami HER-2 ujemnymi, zwłaszcza u pacjentów leczonych trastuzumabem.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Populacja ogólna pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) badania ToGA**

Tabela 20. **Bezpieczeństwo** (dychotomiczne punkty końcowe) trastuzumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina + cisplatyna vs: ; populacja ogólna z badania ToGA.

Punkt końcowy	Grupa badana N=294 n(%)	Grupa kontrolna N=290 n(%)	RR/Peto OR (95%CI); p	NNT/ NNH [95%CI]
Działania niepożądane (ogółem)	292 (99%)	284 (98%)	RR=1,01 [0,99; 1,04] p>0,05	-
Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia	201 (68%)	198 (68%)	RR=1,00 [0,90; 1,12] p>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	95 (32%)	81 (28%)	RR=1,16 [0,90; 1,48] p>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane*	106 (36%)	81 (28%)	<b>RR=1,29</b> <b>[1,02; 1,64] p&lt;0,05</b>	NNH=13
Działania niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia	246 (84%)	237 (82%)	RR=1,02 [0,95; 1,10] p>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu w ciągu 60-ciu dni	15 (5%)	20 (7%)	RR=0,74 [0,39; 1,40] p>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu	10 (3%)	3 (1%)	RR=3,29 [0,99; 11,00] p>0,05	-
<b>Niehematologiczne działania niepożądane</b>				
Nudności - bez względu na stopień nasilenia	197 (67%)	184 (63%)	RR=1,06 [0,94; 1,19] p>0,05	-
Nudności w 3. lub 4. stopniu nasilenia	22 (7%)	21 (7%)	RR=1,03 [0,59; 1,82] p>0,05	-
Wymioty - bez względu na stopień	147 (50%)	134 (46%)	RR=1,08	-

Punkt końcowy	Grupa badana N=294 n(%)	Grupa kontrolna N=290 n(%)	RR/Peto OR (95%CI); p	NNT/ NNH [95%CI]
nasilenia			[0,91; 1,28] p>0,05	
Wymioty w 3. lub 4. stopniu nasilenia	18 (6%)	22 (8%)	RR=0,81 [0,45; 1,46] p>0,05	-
Zmęczenie - bez względu na stopień nasilenia	102 (35%)	82 (28%)	RR=1,23 [0,97; 1,56] p>0,05	-
Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu nasilenia	12 (4%)	7 (2%)	RR=1,69 [0,70; 4,12] p>0,05	-
Biegunka - bez względu na stopień nasilenia	109 (37%)	80 (28%)	<b>RR=1,34</b> <b>[1,06; 1,71] p&lt;0,05</b>	NNH=11 [6; 53]
Biegunka w 3. lub 4. stopniu nasilenia	27 (9%)	11 (4%)	<b>RR=2,42</b> <b>[1,24; 4,74] p&lt;0,05</b>	NNH=19 [11; 69]
Zaparcia - bez względu na stopień nasilenia	75 (26%)	93 (32%)	RR=0,80 [0,61; 1,03] p>0,05	-
Zaparcia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	2 (1%)	5 (2%)	RR=0,39 [0,09; 1,75] p>0,05	-
Astenia - bez względu na stopień nasilenia	55 (19%)	53 (18%)	RR=1,02 [0,73; 1,44] p>0,05	-
Astenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	14 (5%)	10 (3%)	RR=1,38 [0,64; 3,00] p>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej - bez względu na stopień nasilenia	72 (24%)	43 (15%)	<b>RR=1,65</b> <b>[1,18; 2,32] p&lt;0,05</b>	NNH=11 [7; 31]
Zapalenie jamy ustnej w 3. lub 4. stopniu nasilenia	2 (1%)	6 (2%)	RR=0,33 [0,08; 1,41] p>0,05	-
Utrata masy ciała - bez względu na stopień nasilenia	69 (23%)	40 (14%)	<b>RR=1,70</b> <b>[1,20; 2,43] p&lt;0,05</b>	NNH=11 [7; 30]
Utrata masy ciała w 3. lub 4. stopniu nasilenia	6 (2%)	7 (2%)	RR=0,85 [0,30; 2,37] p>0,05	-
Ból brzucha - bez względu na stopień nasilenia	66 (22%)	56 (19%)	RR=1,16 [0,85; 1,60] p>0,05	-
Ból brzucha w 3. lub 4. stopniu nasilenia	7 (2%)	5 (2%)	RR=1,38 [0,47; 4,08] p>0,05	-
Dysfagia – bez względu na stopień nasilenia	19 (6%)	10 (3%)	RR=1,87 [0,90; 3,90] p>0,05	-
Dysfagia – bez względu na stopień nasilenia*	23 (8%)	11 (4%)	<b>RR=2,06</b> <b>[1,04; 4,11] p&lt;0,05</b>	NNH=25 [13; 417]
Dysfagia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	7 (2%)	1 (<1%)	<b>RR=6,90</b> <b>[1,12; 42,89] p&lt;0,05</b>	NNH=50 [23; 507]
Jadłowstręt - bez względu na stopień nasilenia	135 (46%)	133 (46%)	RR=1,00 [0,84; 1,19] p>0,05	-
Jadłowstręt w 3. lub 4. stopniu nasilenia	19 (6%)	18 (6%)	RR=1,04 [0,56; 1,92] p>0,05	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą) – bez względu na stopień nasilenia	75 (26%)	64 (22%)	RR=1,16 [0,86; 1,55] p>0,05	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą) w 3. lub 4. stopniu nasilenia	4 (1%)	5 (2%)	RR=0,79 [0,23; 2,69] p>0,05	-
Gorączka - bez względu na stopień nasilenia	54 (18%)	36 (12%)	<b>RR=1,48</b> <b>[1,01; 2,18] p&lt;0,05</b>	NNH=17 [9; 1075]
Gorączka w 3. lub 4. stopniu nasilenia	3 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,76; 70,83] p>0,05	-
Niewydolność nerek – bez względu na stopień nasilenia	47 (16%)	39 (13%)	RR=1,19 [0,81; 1,76] p>0,05	-
Niewydolność nerek w 3. lub 4. stopniu nasilenia	2 (1%)	3 (1%)	RR=0,66 [0,13; 3,27] p>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej - bez względu na stopień nasilenia	37 (13%)	18 (6%)	<b>RR=2,03</b> <b>[1,19; 3,46] p&lt;0,05</b>	NNH=16 [9; 60]
Zapalenie błony śluzowej w 3. lub 4. stopniu nasilenia	6 (2%)	2 (1%)	RR=2,96 [0,69; 12,75] p>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli - bez względu na stopień nasilenia	37 (13%)	17 (6%)	<b>RR=2,15</b> <b>[1,25; 3,71] p&lt;0,05</b>	NNH=15 [9; 49]
Dreszcze - bez względu na stopień nasilenia	23 (8%)	0 (0%)	Peto OR=7,88 <b>[3,42; 18,13] p&lt;0,05</b>	NNH=13 [11] [9,19]
Dreszcze w 3. lub 4. stopniu nasilenia	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,29 [0,14; 367,39] p>0,05	-



Punkt końcowy	Grupa badana N=294 n(%)	Grupa kontrolna N=290 n(%)	RR/Peto OR (95%CI); p	NNT/ NNH [95%CI]
Hipokaliemia - bez względu na stopień nasilenia	22 (7 %)	13 (4%)	RR=1,67 [0,87; 3,22] p>0,05	-
Hipokaliemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	13 (4%)	7 (2%)	RR=1,83 [0,76; 4,41] p>0,05	-
Odwodnienie - bez względu na stopień nasilenia	18 (6%)	16 (6%)	RR=1,11 [0,58; 2,11] p>0,05	-
Odwodnienie w 3. lub 4. stopniu nasilenia	7 (2%)	5 (2%)	RR=1,38 [0,47; 4,08] p>0,05	-
Duszności - bez względu na stopień nasilenia	9 (3%)	16 (6%)	RR=0,55 [0,25; 1,21] p>0,05	-
Duszności w 3. lub 4. stopniu nasilenia	1 (<1%)	5 (2%)	RR=0,20 [0,03; 1,26] p>0,05	-
Spadek poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia*	5 (2%)	0 (0%)	<b>Peto OR=7,39</b> <b>[1,27; 42,92] p&lt;0,05</b>	NNH=59 [26; 264]
<b>Ciężkie (ang. serious), niehematologiczne działania niepożądane</b>				
Biegunka*	18 (6%)	6 (2%)	<b>RR=2,96</b> <b>[1,23; 7,16] p&lt;0,05</b>	NNH=25 [14; 112]
Dysfagia*	9 (3%)	0 (0%)	<b>Peto OR=7,49</b> <b>[2,01; 27,93] p&lt;0,05</b>	NNH=33 [18; 62]
Zapalenie płuc*	6 (2%)	0 (0%)	<b>Peto OR=7,42</b> <b>[1,49; 37,00] p&lt;0,05</b>	NNH=49 [23; 140]
<b>Hematologiczne działania niepożądane</b>				
Neutropenia - bez względu na stopień nasilenia	157 (53%)	165 (57%)	RR=0,94 [0,81; 1,09] p>0,05	-
Neutropenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	79 (27%)	88 (30%)	RR=0,89 [0,68; 1,14] p>0,05	-
Gorączka w przebiegu neutropenii - bez względu na stopień nasilenia	15 (5%)	8 (3%)	RR=1,85 [0,82; 4,20] p>0,05	-
Gorączka w przebiegu neutropenii w 3. lub 4. stopniu nasilenia	15 (5%)	8 (3%)	RR=1,85 [0,82; 4,20] p>0,05	-
Anemia - bez względu na stopień nasilenia	81 (28%)	61 (21%)	RR=1,31 [0,98; 1,75] p>0,05	-
Anemia w 3. lub 4. stopni nasilenia	36 (12%)	30 (10%)	RR=1,18 [0,75; 1,86] p>0,05	-
Trombocytopenia - bez względu na stopień nasilenia	47 (16%)	33 (11%)	RR=1,40 [0,93; 2,12] p>0,05	-
Trombocytopenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	14 (5%)	8 (3%)	RR=1,73 [0,75; 3,96] p>0,05	-
<b>Kardiotoksyczność</b>				
Zaburzenia serca	1(<1%)	2 (<1%)	RR=0,49 [0,06; 3,75] p>0,05	-
Zdarzenia sercowe	17 (6%)	18 (6%)	RR=0,93 [0,49; 1,75] p>0,05	-
Co najmniej 1. Zdarzenie sercowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia	4 (1%)	9 (3%)	RR=0,44 [0,14; 1,33] p>0,05	-
Zaburzenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	11 (5%) N=237	2 (1%) N=187	<b>RR=4,34</b> <b>[1,10; 17,34] p&lt;0,05</b>	NNH=28 [14; 304]

Wyniki na podstawie publikacji *Bang 2010* oraz nieopublikowanych danych z [redacted]. \*Przedstawiono w oparciu o nieopublikowane dane z [redacted], w tabeli przedstawiono tylko te wyniki dla danego punktu końcowego, gdzie odnotowano różnice istotne statystycznie, natomiast wynik w oparciu o publikację *Bang 2010* był nieistotny statystycznie. Grupa badana: trastuzumab + 5-fluorouracyl lub kapecytabina + cisplatyna. [redacted]; Bd – brak danych.

Analiza wykazała, że podanie **trastuzumabu** w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina vs [redacted] wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu, działań niepożądanych prowadzących do zgonu w ciągu 60-ciu dni;
- niehematologicznych działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - nudności, wymioty, zmęczenie, zaparcia, astenia, ból brzucha, jadłowstręt, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopa) – bez względu na stopień nasilenia, niewydolność nerek, hipokaliemia, odwodnienie, duszności;

- niehematologicznych działań niepożądanych - dysfagia – bez względu na stopień nasilenia, zapalenie jamy ustnej w 3. lub 4. stopniu nasilenia, utrata masy ciała w 3. lub 4. stopniu nasilenia, gorączka w 3. lub 4. stopniu nasilenia, zapalenie błony śluzowej w 3. lub 4. stopniu nasilenia, dreszcze w 3. lub 4 stopniu nasilenia;
- hematologicznych działań niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia tj. - neutropenia, gorączka w przebiegu neutropenii, anemia, trombocytopenia;
- kardiotoxycyżność - zaburzenia serca, zdarzenia sercowe, co najmniej 1. zdarzenie sercowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

**istotnie statystycznie** większym ryzykiem wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych [redacted], dla krótszego okresu obserwacji (*Bang 2010*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami), biegunki bez względu na stopień nasilenia, biegunki w 3. lub 4. stopniu nasilenia, zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia, utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia, dysfagii bez względu na stopień nasilenia [redacted], dla którego wyniki podano w referencji (*Bang 2010*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami), dysfagii w 3. lub 4. stopniu nasilenia, gorączki bez względu na stopień nasilenia, zapalenia błony śluzowej bez względu na stopień nasilenia, zapalenia nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia, dreszczy bez względu na stopień nasilenia, spadku poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia ([redacted] biegunki w stopniu ciężkim [redacted] dysfagii w stopniu ciężkim [redacted] zapalenia płuc w stopniu ciężkim [redacted], zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Herceptin®

Poniżej zestawiono działania niepożądane, które najczęściej obserwowano w badaniach klinicznych z trastuzumabem, lub które najczęściej zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu.

Tabela 21. Działania niepożądane związane z trastuzumabem wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Posocznica neutropeniczna	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zapalenie pęcherza	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Półpasiec	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Infekcje	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Grypa	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zapalenie nosogardzieli	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zapalenie zatok	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Infekcje skóry	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zapalenie śluzówki nosa	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Infekcje układu moczowego	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Róża	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zapalenie tkanki łącznej	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Posocznica	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rozwój nowotworu złośliwego	Nieznana
	Progresja choroby nowotworowej	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często (≥ 1/10)
	Niedokrwistość	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Neutropenia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Trombocytopenia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Hipoprotrombinemia	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Wstrząs anafilaktyczny	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Jadłowstęć	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Hiperkaliemia	Nieznana



Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Depresja	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Bezsensowność	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zaburzenia myślenia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenia	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zawroty głowy	Bardzo często (≥ 1/10)
	Bóle głowy	Bardzo często (≥ 1/10)
	Neuropatia obwodowa	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Parestezje	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Wzmoczone napięcie	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Nadmierna senność	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zaburzenia smaku	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Ataksja	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Niedowład	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
	Obrzęk mózgu	Nieznana
Zaburzenia oka	Zespół suchego oka	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zwiększone łzawienie	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Tarcza zastoinowa	Nieznana
	Krwawienie siatkówkowe	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia serca	Obniżenie ciśnienia	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zwiększenie ciśnienia	Bardzo często (≥ 1/10)
	Nieregularne bicie serca	Bardzo często (≥ 1/10)
	Kołatanie serca	Bardzo często (≥ 1/10)
	Trzepotanie serca	Bardzo często (≥ 1/10)
	Niewydolność serca (zastoinowa)	Często (2%)
	Tachyarytmia nadkomorowa	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Kardiomiopatia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej*	Bardzo często (≥ 1/10)
	Wysiłek osierdziowy	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
	Wstrząs sercowy	Nieznana
	Zapalenie osierdzia	Nieznana
	Rzadkoskurcz	Nieznana
Obecność rytmu cwałowego	Nieznana	

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Uderzenia gorąca	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Rozszerzenie naczyń	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Sapanie	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Duszność	Bardzo często (14%)
	Astma	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Kaszel	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Krwawienie z nosa	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Zaburzenia płuc	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Zapalenie gardła	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Wyciek wodnisty z nosa	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Wysięk opłucnowy	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
	Zapalenie płuc	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )
	Zwłóknienie płuc	Nieznana
	Zaburzenia czynności oddechowej	Nieznana
	Niewydolność oddechowa	Nieznana
	Nacieki płucne	Nieznana
	Ostry obrzęk płucny	Nieznana
	Ostry zespół oddechowy	Nieznana
	Skurcz oskrzeli	Nieznana
	Niedotlenienie	Nieznana
	Zmniejszona saturacja tlenem	Nieznana
	Obrzęk krtani	Nieznana
Prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej	Nieznana	
Obrzęk płuc	Nieznana	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Wymioty	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Nudności	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Opuchnięcie wargi	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Ból brzucha	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Zapalenie trzustki	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Niestrawność	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Żylaki odbytu	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Zaparcia	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Tkliwość wątroby	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Żółtaczką	Rzadko
	Niewydolność wątroby	Nieznana
	Uszkodzenie komórek wątroby	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Wysypka	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Opuchnięcie twarzy	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Trądzik	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Łysienie	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Suchość skóry	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Wybroczyny krwawe	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Nadmierne pocenie się	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Wysypka grudkowo-plamista	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Zaburzenia paznokci	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Świąd	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
	Zapalenie skóry	Nieznana
	Pokrzywka	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Napięcie mięśniowe	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Bóle mięśniowe	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Zapalenie stawów	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Bóle pleców	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Bóle kostne	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Skurcze mięśni	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Ból karku	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia nerek	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek	Nieznana
	Glomerulonefropatia	Nieznana
	Niewydolność nerek	Nieznana
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Małowodzie	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zapalenie piersi/zapalenie sutka	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Bardzo często (≥ 1/10)
	Ból w klatce piersiowej	Bardzo często (≥ 1/10)
	Dreszcze	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zmęczenie	Bardzo często (≥ 1/10)
	Objawy grypopodobne	Bardzo często (≥ 1/10)
	Reakcje związane z wlewem	Bardzo często (≥ 1/10)
	Ból	Bardzo często (≥ 1/10)
	Gorączka	Bardzo często (≥ 1/10)
	Obrzęki obwodowe	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Złe samopoczucie	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zapalenie błon śluzowych	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Obrzęki	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stłuczenia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)

Wśród najbardziej ciężkich i/lub najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu Herceptin wymieniane są: kardiotoxyczność, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia) zakażenia i zdarzenia związane z układem oddechowym.

#### **Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej**

**Tabela 22. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności niespełniających kryteriów włączenia do analizy (badania bez grupy kontrolnej).**

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

#### **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)**

Brak informacji

#### **European Medicines Agency (EMA)**

„Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Herceptin (obserwowane u więcej niż 1. pacjenta na 10) to: neutropenia z gorączką (niski poziom neutrofilów, wraz z gorączką), drżenie (drgawki), zawroty głowy, bóle głowy, zapalenie spojówek (zapalenie błony wyścielającej przednią część oka i wewnętrzną część powieki), zwiększone łzawienie (nadmierne wydzielanie łez), obniżone ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, nieregularne bicie serca, palpacje (szybkie lub nieregularne bicie serca), trzepotanie serca (szybkie skurcze serca), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (krew

wypompowywana z serca), uderzenia gorąca, świszczący oddech, kaszel, krwotoki z nosa (krwawienia z nosa), nieżyt nosa (katar), duszności (trudności w oddychaniu), biegunka, wymioty, nudności (mdłości), obrzęk ust, ból brzucha, rumień (zaczerwienienie skóry), wysypka, obrzęk twarzy, bóle stawów, ucisk mięśni, bóle mięśni, astenia (osłabienie), ból w klatce piersiowej, dreszcze, uczucie zmęczenia (męczliwość), objawy grypopodobne, ból i gorączka. Działania niepożądane związane z samym wlewem, takie jak dreszcze, gorączka, wysypka, mdłości i wymioty, występują raczej podczas pierwszych kilku wlewów, a następnie stają się rzadsze.

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

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

### **Food and Drug Administration (FDA)**

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

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

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

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted content]

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i pacjenta) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej, zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego.

#### Technika analityczna/ Porównywane interwencje

Analiza kosztów-użyteczności – [Redacted content]



## Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).

## Horyzont czasowy

## Dyskontowanie

w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%.

## Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- współfinansowanie leków stosowanych w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka żołądka,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych, ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) oraz
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP, w ramach programów lekowych oraz chemioterapii i procedury medyczne wg katalogów: świadczeń do sumowania i radioterapii),
- finansowanie świadczeń związanych z opieką paliatywną i hospicyjną.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt dopłat za leki stosowane w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka żołądka.

## Model

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzana jest do modelu Markowa poprzez stan „PFS”. W kolejnych cyklach pacjent może zmienić stan na inny („Progresja”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Z poszczególnych 12 podstanów stanu „Progresja” pacjent może przejść wyłącznie do stanu absorpcyjnego „Zgon”.



Parametr		Wartość	Źródło

Parametr		Wartość	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[Redacted]



#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	brak

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted content]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

Efekty zdrowotne			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)			
Liczba lat życia (LY)			

[Redacted content]

Kategoria kosztów			
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>			
<b>Perspektywa wspólna: (NFZ+pacjent)</b>			



Kategoria kosztów			

Tabela 27.

Parametr	
Różnica wyników zdrowotnych	
<b>Perspektywa NFZ</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG], ICER [zł/LYG]	
<b>Perspektywa wspólna: (NFZ+pacjent)</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG], ICER [zł/LYG]	

Parametr	
Różnica wyników zdrowotnych	
<b>Perspektywa NFZ</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG], ICER [zł/LYG]	
<b>Perspektywa wspólna: (NFZ+pacjent)</b>	
Różnica kosztów [zł]	
ICUR [zł/QALYG], ICER [zł/LYG]	

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy




[Redacted text block]

**4.5.4. Obliczenia własne Agencji**

[Redacted text block]

[Redacted]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 150 mg, kody EAN: 5909990855919) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim [Redacted] gruczolakerakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej w okresie od 1 stycznia 2014 roku do końca 2016 roku”.

##### Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted]

[Redacted]

##### Perspektywa

Analizę podstawową wykonano tylko z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

##### Horyzont czasowy

[Redacted]

**Kluczowe założenia**

[Redacted text block]

W ramach analizy porównano dwa scenariusze - „scenariusz istniejący” w którym produkt Herceptin finansowany jest w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego [TPZ] chemioterapii niestandardowej oraz drugi - „nowy scenariusz”, w którym produkt Herceptin zostaje wpisany do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (“Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C 16)”).

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

[Redacted text block]

**Tabela 30. Parametry analizy wpływu na budżet**

Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / max	Opis / źródła danych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / max	Opis / źródła danych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Koszty**

W analizie wyróżnione następujące składowe kosztów bezpośrednich:

- finansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu;
- współfinansowanie leków stosowanych w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka żołądka;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych, ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK);
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP, w ramach programów lekowych oraz chemioterapii i procedury medyczne wg katalogów: świadczeń do sumowania i radioterapii).

W ramach Analizy ekonomicznej wykazano, że udział kosztu z perspektywy pacjenta w kosztach całkowitych stosowania porównywanych interwencji nie przekracza 0,3%, w związku z czym w niniejsza analiza została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy NFZ.

**Analiza wrażliwości**

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,



- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności (ustalony na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu min.-maks.) parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	NFZ nie przekazał danych dotyczący refundacji produktu Herceptin w ramach chemioterapii niestandardowej
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej w scenariuszu prawdopodobnym

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek			
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b> – scenariusz prawdopodobny			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)			

W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant najbardziej prawdopodobny, w PLN

Kategoria kosztów	2014	2015	2016
<b>Perspektywa NFZ</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W [Redacted text block]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant najbardziejprawdopodobny bez uwzględnienia RSS (w nasiasach podano wartości z uwzględnieniem RSS), w PLN

Kategoria kosztów	2014	2015	2016
<b>Perspektywa NFZ</b>			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W scenariuszu nowym, w wariacie najbardziejprawdopodobny, sumaryczne wydatki wyniosą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant najbardziejprawdopodobny, bez uwzględnienia RSS (w nasiasach podano wartości z uwzględnieniem RSS), w PLN

	Kategoria kosztów	2014	2015	2016
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Herceptin w scenariuszu najbardziejprawdopodobnym wyniosą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne, bez uwzględnienia RSS (w nasiasach podano wartości z uwzględnieniem RSS), w PLN

	Kategoria kosztów	2014	2015	2016
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Herceptin w scenariuszu minimalnym wyniosą:

- przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (z RSS):

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Herceptin w scenariuszu maksymalnym wyniosą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant najbardziej prawdopodobny, bez uwzględnienia RSS (w nasiasach podano wartości z uwzględnieniem RSS), w PLN

	Kategoria kosztów	2014	2015	2016
WARIANT	Perspektywa NFZ			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Kategoria kosztów	2014	2015	2016
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Herceptin w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wyniosą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS (w nasiasach podano wartości z uwzględnieniem RSS), w PLN

	Kategoria kosztów	2014	2015	2016
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Herceptin w scenariuszu maksymalnym wyniosą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 150 mg, kody EAN: 5909990855919) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim [redacted] gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo przełykowego z przerzutami, których nie poddawano







Należy jednak podkreślić, że zgodnie z informacją przekazaną przez firmę Novartis lek Glivec (imatinib) stosowany we wskazaniu leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego jest objęty ochroną patentową do 2021.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Poniżej opisano odnalezione rekomendacje kliniczne dla stosowania preparatu Herceptin (trastuzumab) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
Alberta Health Services (AHS) 2010/2011, 2013	2010/2011 Clinical Practice Guideline Gastric Cancer. 2013 Outpatient Cancer Drug Benefit Program.	[Redacted]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012	Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 2.2012	[Redacted]
National Cancer Institute (NCI) 2012	Gastric Cancer Treatment. Stage IV and Recurrent Gastric Cancer.	[Redacted]
American Cancer Society (ACS) 2012	Stomach Cancer.	[Redacted]
Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2012	SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric Adenocarcinoma.	[Redacted]
Polska Unia Onkologii (PUO) 2011/2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011/2013 r.	Nieoperacyjny rak żołądka – chorzy z nadekspresją HER2 i rak gruczolowy połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2: <b>trastuzumab + 5- fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna.</b>
Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGSGBI), British Society of Gastroenterology (BSG), British Association of Surgical Oncology (BASO) 2011	Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer.	[Redacted]
Cancer Care Ontario (CCO) 2011	Systemic therapy for advanced gastric cancer:	[Redacted]

Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
	a clinical practice guideline.	
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2006	Management of oesophageal and gastric cancer A national clinical guideline.	

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2011/ 2012	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Trastuzumab, powder for I.V. infusion, 60 mg and 150 mg, Herceptin®	<b>PBAC 2012</b> Decyzja odroczone <b>PBAC 2011</b> <u>Negatywna rekomendacja.</u> Komentarz: Agencja nie rekomenduje finansowania <b>trastuzumabu</b> w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w analizowanym wskazaniu ze względu na zbyt wysokie oraz obarczone niepewnością inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej.
Haute Autorité de Santé (HAS) 2011	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION HERCEPTIN 150 mg, powder for concentrate for solution for infusion	<u>Pozytywna rekomendacja.</u> Komisja Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację w sprawie umieszczenia preparatu <b>Herceptin (trastuzumab)</b> na liście leków finansowanych ze środków publicznych, dopuszczonych do stosowania w szpitalach w nowym wskazaniu.
Scottish Medicines Consortium (SMC) 2011/2010	Trastuzumab, 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®) No. (623/10)  Trastuzumab (Herceptin®) No. (623/10)	<u>Negatywna rekomendacja.</u> Komentarz: Agencja nie rekomenduje finansowania <b>trastuzumabu</b> 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. Zaproponowane przez wnioskodawcę koszty leczenia z wykorzystaniem analizowanego preparatu były nieuzasadnione i nieadekwatne do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010	Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer.  NICE technology appraisal guidance 208	<u>Pozytywna rekomendacja.</u> Komentarz: Agencja rekomenduje stosowanie <b>trastuzumabu</b> w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, którzy: nie otrzymali wcześniej leczenia z powodu choroby w stadium przerzutowym; mają guzy z wysokimi poziomami HER2 definiowanymi jako dodatni wynik badania immunohistochemicznego równy 3 (IHC3 dodatnia). Chorzy leczeni obecnie <b>trastuzumabem</b> 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
Institut national d'assurance maladieinvalidité (INAMI) 2010	HERCEPTIN 150 mg, Poudre pour solution à diluer pour perfusion 1 flacon 150 mg	<u>Pozytywna rekomendacja.</u> Ministerstwo Zdrowia wydało pozytywną decyzję w sprawie finansowania preparatu Herceptin w skojarzeniu z cisplatyną i kapecytabiną lub 5-fluorouracylem u pacjentów z HER2 –dodatnim rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Państwo	Poziom refundacji	RSS	Komentarz
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Litwa			
Luksemburg			
Liechtenstein			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

<sup>1</sup> [http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703&searched=kraje&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight1](http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703&searched=kraje&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1)

## 11. Opinie ekspertów

**Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Herceptin (trastuzumab) – w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka”.**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej</b></p>	<p>Finansowanie trastuzumabu stosowanego u chorych na zaawansowanego raka żołądka jest uzasadnione w związku z wynikami badania III fazy (ToGA) [Bang i wsp. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a phase 3, open-label, randomized, controlled trial. Lancet 2010; 376: 687-697]. Wyniki cytowanego badania wykazały, że dodanie trastuzumabu do chemioterapii zawierającej cisplatynę z fluoropirymidyną (fluorouracil lub kapecytabina) w porównaniu do wyłącznej chemioterapii spowodowało:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o niemal 3 miesiące (mediany – 13,8 miesiąca wobec 11,1 = zmniejszenie ryzyka zgonu o 26%, p = 0,0046);</li> <li>• wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o około 1 miesiąc (mediany – 6,7 miesiąca wobec 5,5 miesiąca = zmniejszenie ryzyka progresji o 29%; p = 0,002);</li> <li>• zwiększenie częstości obiektywnych odpowiedzi o 12% (wskaźniki – 47% wobec 35%, p = 0,00175);</li> <li>• wydłużenie czasu trwania odpowiedzi o około 2 miesiące (mediany – 6,9 miesiąca wobec 4,8 miesiąca; p &lt; 0,0001).</li> </ul> <p>Istotne jest, że w podgrupie chorych z nadekspresją białka HER2 (po wyłączeniu chorych z niższym stopniem ekspresji i amplifikacją genu HER2) wydłużenie czasu przeżycia całkowitego było bardziej wyraźne (różnica – ponad 5 miesięcy, mediany – 17,9 miesiąca wobec 12,3</p>	<p>Finansowanie trastuzumabu stosowanego u chorych na zaawansowanego raka żołądka nie jest uzasadnione w związku z wynikami badania III fazy, ponieważ leczenie z udziałem trastuzumabu i chemioterapii powodowało częstsze występowanie niektórych działań niepożądanych (różnice niezamienne) oraz w badaniu nie przeprowadzono porównawczej oceny jakości życia chorych.</p>	<p>Finansowanie trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluorouracyl lub kapecytabina) u chorych na zaawansowanego raka żołądka jest uzasadnione pod warunkiem:</p> <p>[Redacted text]</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	<p>miesiąca).</p> <p>Dzięki dołączeniu trastuzumabu do chemioterapii zawierającej cisplatinę i fluoropirymidynę uzyskano wyraźne i klinicznie istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych z nadekspresją HER2 ocenioną immunohistochemicznie na 3+ (mediana 17,9 v. 12,3 mieś.).</p> <p>Istnieje zdefiniowany molekularny czynnik predykcyjny (HER2)+ który jest łatwy do oznaczenia przy użyciu dobrze zwalidowanego i komercyjnie dostępnego testu immunohistochemicznego.</p> <p>Objawy niepożądane wynikające z dodania trastuzumabu do chemioterapii są w pełni akceptowalne.</p>	<p>Skojarzenie cisplatinę z fluoropirymidyną może być uznane w świetle wyników metaanalizy (Wagner i wsp. J Clin Oncol 2006; 24: 2903) za nieco mniej skuteczne od chemioterapii trójlewkowej zawierającej dodatkowo antracyklinę.</p>	<p>Leczenie trastuzumabem skojarzonym z chemioterapią cisplatiną i fluoropirymidyną powinno być finansowane ze środków publicznych u chorych na przerzutowego raka żołądka wyłącznie z nadekspresją receptora HER2 stwierdzoną w badaniu immunohistochemicznym [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Amplifikacja genu jest mało wartościowym czynnikiem predykcyjnym, a skuteczność terapii trastuzumabem jest w tej grupie niezbyt duża.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10 października 2013 r., znak: MZ-PLA-460-16088-78/KKU/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Herceptin** (trastuzumab) proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: „**Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)**”.

Obecnie Herceptin (trastuzumab) objęty jest 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Natomiast we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej oceny trastuzumab finansowany jest ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej.

### Problem zdrowotny

Rak żołądka, według ICD-10: C16. (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka.

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób ( $\leq 45$  r.) — przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny — CDH1). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplastji jelitowej, a następnie dysplazji. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

### Alternatywne technologie medyczne

Najczęściej rekomendowaną technologią w szerszej populacji, tzn. populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem żołądka (uogólniony) są:

epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina (ECX),  
epirubicyna + cisplatyna + 5-fluorouracyl (ECF),  
epirubicyna + okskarbazepina + kapecytabina (EOX),  
docetaksel + cisplatyna + 5-fluorouracyl (DCF).

Kapecytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, docetaksel, epirubicyna – objęte są refundacją w wysokości 100% (lek dostępny bezpłatnie) między innymi we wskazaniu według ICD-10: C16.X (Nowotwór złośliwy żołądka).

Kapecytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, docetaksel i epirubicyna są finansowane w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii.”

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono jedno RCT III fazy, przeprowadzone bez zamaskowania próby – ToGA - (publikacja *Bang 2010*), mające na celu wykazanie wyższości (ocena superiority) trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną nad terapią 5-fluorouracylem i cisplatyną lub kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niepoddawanych wcześniej terapii z powodu choroby rozsianej. W badaniu poddano randomizacji 594 chorych (298 włączono do grupy trastuzumabu, a 296 do grupy kontrolnej). Mediana okresu obserwacji wyniosła w grupie trastuzumabu wyniosła 18,6 miesięcy oraz w grupie kontrolnej 17,1 mc.

Dodatkowo przedstawiono wyniki 2 badań o niższej wiarygodności (obserwacyjne) dotyczących efektywności klinicznej trastuzumabu podawanego w połączeniu z chemioterapią (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej *Hegewisch- Becker S 2012*, badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej *Shitara 2012*).

### Populacja ogólna pacjentów, u których wykazano nadekspresję receptora lub amplifikację genu HER2 (FISH+ lub IHC3+) badania ToGA

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina wiąże się z:

- istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego (13,8 mc vs 11,1 mc), czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (6,7 mc vs 5,5 mc), czasem do wystąpienia progresji choroby (7,1 mc vs 5,6 mc), czasem trwania odpowiedzi na leczenie (6,9 mc vs 4,8 mc).



- istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia: odpowiedzi na leczenie (47% vs 35%), częściowej odpowiedzi na leczenie (42% vs 32%), kontroli choroby (78,9% vs 69,3%), ukończenia >6 cykli terapii (57,4% vs 11,8%);
- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: progresji choroby (12% vs 18%) ukończenia <6 cykli terapii (33,2% vs 46,3%), ukończenia 6. cykli terapii (8,1% vs 39,9%);
- brakiem istotnych statystycznie różnicy w wystąpieniu: całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilnej choroby, zgonu ogółem, zgonu z powodu progresji choroby lub nieznanych przyczyn, przerwania leczenia z przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem (ogółem) oraz z powodu niewystarczającej odpowiedzi terapeutycznej.

### Subpopulacje pacjentów badania ToGA

Analiza wykazała, że podanie trastuzumabu w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina wiąże się z

- istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC3+/FISH+, IHC2+/FISH+ lub IHC3+ (analiza post-hoc) oraz nowotworem dającym przerzuty, z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w żołądku, z chorobą mierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 0-1, otrzymujących chemioterapię zawierającą kapecytabinę, w wieku >60 lat, płci męskiej, pochodzących z Centralnej i Południowej Ameryki oraz Europy, z rakiem żołądka typu jelitowego, z przerzutami trzewiowymi (do płuc i wątroby), u których nie przeprowadzono wcześniej resekcji żołądka, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła >2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła >4;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów: IHC0/FISH+(analiza post-hoc), IHC1+/FISH+, IHC2+/FISH+, IHC3+/FISH ujemny, IHC0 lub 1+/FISH+(analiza post-hoc), z chorobą miejscowo zaawansowaną, z chorobą pierwotnie zlokalizowaną w połączeniu żołądkowo-przełykowym, z chorobą niemierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 2, otrzymujących chemioterapię zawierającą 5-fluorouracyl, w wieku <60 lat, płci żeńskiej, pochodzących z Azji lub innych regionów geograficznych niż Centralna i Południowa Ameryka czy Europa, z rakiem żołądka typu rozlanego lub mieszanego, bez przerzutów trzewiowych (do płuc i wątroby), u których przeprowadzono wcześniej resekcję żołądka, u których stosowano wcześniej chemioterapię, u których liczba miejsc przerzutów wynosiła 1-2, u których liczba zmian dających przerzuty wynosiła 1-4.

Na podstawie analizy subpopulacji można zaobserwować istotną korzyść z podania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią szczególnie w subpopulacji pacjentów IHC3+/FISH+ lub IHC3+, chorych z przerzutowym stadium zaawansowania choroby, z chorobą mierzalną, ze stopniem sprawności ECOG 0-1, u których nie przeprowadzono wcześniej resekcji żołądka, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii,

Wyniki i wnioski autorów badań obserwacyjnych (badania prospektywnego bez grupy kontrolnej o akronimie HerMES oraz badania retrospektywnego bez grupy kontrolnej), zostały przedstawione w Rozdziale „3.3.2 Wyniki analizy skuteczności”.

### Bezpieczeństwo stosowania

Analiza wykazała, że podanie **trastuzumabu** w skojarzeniu z 5-fluorouracyl + cisplatyna lub kapecytabina vs [redacted] wiąże się z **istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia**: ciężkich działań niepożądanych (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku, dla krótszego okresu obserwacji (*Bang 2010*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami), biegunki bez względu na stopień nasilenia, biegunki w 3. lub 4. stopniu nasilenia, zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia, utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia, dysfagii bez względu na stopień nasilenia (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku, dla którego wyniki podano w referencji (*Bang 2010*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami), dysfagii w 3. lub 4. stopniu nasilenia, gorączki bez względu na stopień nasilenia, zapalenia błony śluzowej bez względu na stopień nasilenia, zapalenia nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia, dreszczy bez względu na stopień nasilenia, spadku poziomu hemoglobiny w 3. lub 4. stopniu nasilenia (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku), biegunki w stopniu ciężkim (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku), dysfagii w stopniu ciężkim (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku), zapalenia płuc w stopniu ciężkim (na podstawie raportu od podmiotu odpowiedzialnego z 2010 roku), zaburzeń frakcji wyrzutowej lewej komory.

Wśród najbardziej ciężkich i/lub najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu produktu Herceptin wymieniane są: kardi toksyczność, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia) zakażenia i zdarzenia związane z układem oddechowym.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa



[Redacted text block]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 150 mg, kody EAN: 5909990855919) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim [Redacted] gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej w okresie [Redacted]

[Redacted text block]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono osiem pozytywnych rekomendacji klinicznych (AHS 2013, PUO 2013, NCCN 2012, NCI 2012, SEOM 2012, CCO 2011, ESMO 2010) dla stosowania preparatu Herceptin (trastuzumab) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka u chorych z nadekspresją HER2. Natomiast w przypadku rekomendacji refundacyjnych odnaleziono pięć, trzy pozytywne (HAS 2011, NICE 2010, INAMI 2010) i dwie negatywne (PBAC 2011, SMC 2010/2011).

## 13. Źródło

### Piśmiennictwo

ACS 2012	American Cancer Society (ACS) 2012
AHS	Alberta Health Services (AHS): 2010/2011 Clinical Practice Guideline Gastric Cancer. 2013 Outpatient Cancer Drug Benefit Program.
Bang 2008	Bang Y, Chung H, Sawaki A i wsp. HER2-positivity rates in advanced gastric cancer (GC): Results from a large international phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008 May 20; 26: (suppl. abstr 4526).
Bang 2009	Bang Y, Kang Y, Chung H i wsp. Trastuzumab with chemotherapy in untreated her2-positive advanced or metastatic gastric cancer: efficacy results from the toga trial [Abstract O-0015]. <i>Annals of Oncology</i> 2009; 20(suppl 7):11.
Bang 2010	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. <i>Lancet</i> . 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
CCO 2011	Cancer Care Ontario (CCO) 2011 Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline
Cervantes A 2013	Cervantes A, Roda D, Tarazona N i wsp. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. <i>Cancer Treatment Reviews</i> 2013 Feb;39(1):60-7.
Chpl Herceptin	Charakterystyka produktu leczniczego Herceptin
Chung 2010	Chung HC, Bang Y, Van Cutsem E i wsp. (Q)-TWiST analysis of trastuzumab plus fluoropyrimidine/cisplatin (T-XP/FP) versus XP/FP alone as first-line therapy for advanced HER2-positive gastric cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010; 28:7s, (suppl. abstr 4048).
Collins 2011	Collins IM, King F, O'Byrne K. Cost impact of trastuzumab prescribing in the treatment of advanced Her2 positive gastric cancer in Ireland. <i>Ir J Med Sci</i> . 2012 Sep;181(3):451-2. doi: 10.1007/s11845-011-0772-7. Epub 2011 Oct 20.
Cortes-Funes H 2007	Cortes-Funes H, Rivera F, Ales I i wsp. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2007; 15: (abstr 4613), 18.
CRD and CHE Technology Assessment Group	CRD and CHE Technology Assessment Group. Trastuzumab for the treatment of HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. <a href="http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2234.pdf">http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2234.pdf</a> .
Croxtall JD 2010	Croxtall JD, McKeage K. Trastuzumab: in HER2-positive metastatic gastric cancer. <i>Drugs</i> 2010 Dec 3;70(17):2259-67.
Delaunoit T	Delaunoit T. Latest developments and emerging treatment options in the management of stomach cancer. <i>Cancer Management and Research</i> 2011; 3(1): 257-66.
EPAR 2010	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500074921.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500074921.pdf</a> ,
ESMO 2010	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010 Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Gravalos C 2011	Gravalos C, Gomez-Martin C, Rivera F i wsp. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. <i>Clinical and Translational Oncology</i> 2011 Mar;13(3):179-84.
HAS 2011	Haute Autorité de Santé (HAS) 2011 - TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION HERCEPTIN 150 mg, powder for concentrate for solution for infusion
Hegewisch-Becker S 2012	Hegewisch-Becker S, Moorahrend E, Kroning H i wsp. Trastuzumab (TRA) in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (MGC): Findings from the German noninterventional observational study HerMES. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012; 30: (suppl. Abstr 4065).
INAMI 2010	Institut national d'assurance maladieinvalidité (INAMI) 2010 HERCEPTIN 150 mg, Poudre pour solution à diluer pour perfusion 1 flacon 150 mg
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworowy Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie <a href="http://epid.coi.waw.pl/krn/">http://epid.coi.waw.pl/krn/</a>
Leo S 2013	Leo S, Accettura C, Gnoni A i wsp. Systemic treatment of gastrointestinal cancer in elderly patients. <i>Journal of Gastrointestinal Cancer</i> 2013 44(1): 22-32.
Mackenzie M 2011	Mackenzie M, Spithoff K, Jonker D i wsp. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline. <i>Current Oncology</i> 2011 Aug; 18(4):e202-e209.
NCCN 2012	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012 - Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 2.2012
NCI 2012	National Cancer Institute (NCI) 2012 - Gastric Cancer Treatment. Stage IV and Recurrent Gastric Cancer.
NHSC 2007	National Horizon Scanning Centre (NHSC). Trastuzumab (Herceptin) for gastric cancer - metastatic HER2 positive, first line: horizon scanning technology briefing. Birmingham 2007.
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. London 2010. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13275/51681/51681.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13275/51681/51681.pdf</a> .
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. London 2010.

2010	
Norman G 2011	Norman G, Rice S, Spackman Ei wsp. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. Health Technology Assessment 2011 May; 15(suppl. 1):33-42.
Okines A 2011	Okines A, Cunningham D, Chau I. Targeting the human EGFR family in esophagogastric cancer. Nature Reviews Clinical Oncology 2011 Apr 5;8(8):492-503.
PBAC 2011/ 2012	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2011/ 2012 - PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Trastuzumab, powder for I.V. infusion, 60 mg and 150 mg, Herceptin®
PBAC 2011	Trastuzumab, powder for I.V. infusion, 60 mg and 150 mg, Herceptin® Draft Public Summary Document July 2011 PBAC Meeting. <a href="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</a> .
PBAC 2012	Trastuzumab, powder for I.V. infusion, 60 mg and 150 mg, Herceptin® Public Summary Document November 2012 PBAC Meeting. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/trastuzumab.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/trastuzumab.pdf</a> .
PUO 2011/201 3	Piotr Potemski, Wojciech Polkowski et al. Nowotwory układu pokarmowego. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. 2011/2013
Raport 2009 od podmiotu odp	Clinical Study Report – BO18255 – Follow-Up Report. An open-label randomized multicentre Phase III study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. Report No. 1038382, July 2010. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego; date on file].
Raport 2010 od podmiotu odp	Clinical Study Report – BO18255 – An open-label randomized multicentre Phase III study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. Report No. 1032349, August 2009. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego; date on file].
Raport AOTM- OT-431-1	Raport Nr: AOTM-OT-431-1 ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej dotyczący produktu Herceptin® (trastuzumab) stosowanego w leczeniu raka żołądka
Satoh 2010	Satoh T, Leon J, Lopez RI i wsp. Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium.
Schott G 2010	Schott G. Trastuzumab (Herceptin) in addition to standard chemotherapy as first-line therapy for advanced gastric cancer. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology No. 12. 2010
SEOM 2012	Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2012 SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric Adenocarcinoma.
Shiroiwa T 2011	Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. Br J Cancer. 2011 Oct 25;105(9):1273-8. doi: 10.1038/bjc.2011.390. Epub 2011 Sep 29.
Shitara K 2012	Shitara K, Yatabe Y, Sugano M i wsp. Survival of patients with HER2-positive gastric cancer with introduction of trastuzumab. Journal of Clinical Oncology 2012; 30 (suppl 4. abstr 128).
SIGN 2006	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2006 - Management of oesophageal and gastric cancer A national clinical guideline.
SMC 2010	trastuzumab (Herceptin) Resubmission SMC Drug ID: 623/10. <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trastuzumab_Herceptin_FINAL_July_2010_amended_04_Aug_2010.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trastuzumab_Herceptin_FINAL_July_2010_amended_04_Aug_2010.pdf</a> .
SMC 2011	trastuzumab (Herceptin) Resubmission SMC Drug ID: 623/10. <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trastuzumab_Herceptin_RESUBMISSION_JANUARY_2011_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trastuzumab_Herceptin_RESUBMISSION_JANUARY_2011_for_website.pdf</a> .
SMC 2011/ 2010	Scottish Medicines Consortium (SMC) 2011/2010 Trastuzumab, 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®) No. (623/10) Trastuzumab (Herceptin®) No. (623/10)
Spackma n 2013	Spackman E, Rice S, Norman G, Suh DC, Eastwood A, Palmer S. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer : a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics. 2013 Mar;31(3):185-94. doi: 10.1007/s40273-013-0023-z.
ToGA 2010	Clinical Study Report – BO18255 – Follow-Up Report. An open-label randomized multicentre Phase III study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. Report No. 1038382, July 2010.
Van Cutsem 2009	Van Cutsem E, Kang Y, Chung H i wsp. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC).Journal of Clinical Oncology. 2009;27:18s,(suppl. abstr LBA4509).
Wagner AD 2009	Wagner AD, Wedding U. Advances in the pharmacological treatment of gastro-oesophageal cancer. Drugs and Aging 2009 26(8):627-46.
Wagner AD 2010	Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W i wsp. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Mar; 17(3):CD004064.
Wu B 2012	Wu B, Ye M, Chen H, Shen JF. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context. Clin Ther. 2012 Feb;34(2):468-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.01.012.
Yang 2011	Yang J, Wang Y, Zhao H i wsp. Combination of exposure-response and case-control analyses in regulatory decision making. Journal of Clinical Oncology 2011; 29: (suppl. abstr 4087).
Yoong J 2011	Yoong J, Michael M, Leong T. Targeted therapies for gastric cancer: current status. Drugs 2011 Jul 30;71(11):1367-84.
Zagouri F 2011	Zagouri F, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Pectasides D. Molecularly targeted therapies in unresectable-metastatic gastric cancer: a systematic review. Cancer Treatment Reviews 2011 Dec;37(8):599-610.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ. Kraków 2013.
- Zal. 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 rozsiaanej. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD). Kraków 2013.
- Zal. 3. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu HER2- dodatniego raka żołądka z przerzutami w ramach programu lekowego w warunkach polskich. ANALIZA EKONOMICZNA. Kraków 2013.
- Zal. 4. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu raka żołądka z przerzutami w ramach programu lekowego w warunkach polskich. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA. Kraków 2013.
- Zal. 5. Stosowanie produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu raka żołądka z przerzutami w warunkach polskich. ANALIZA RACJONALIZACYJNA. Kraków 2013.
- Zal. 6. Załącznik nr 1 Uzupełnienie analiz HTA załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Herceptin.
- Zal. 7. Załącznik nr 2 Aktualizacja analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Herceptin. Wyniki analizy ekonomicznej dla produktu Herceptin® (trastuzumab) stosowanego w leczeniu HER2-dodatniego raka żołądka z przerzutami – ██████████
- Zal. 8. Poziom odpłatności technologii alternatywnych [na podstawie Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...)]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy
Trastuzumabum*	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	1082.0, Trastuzumabum	2700	2862	2862	bezpłatne	0
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	1006.0, Capecitabinum	267,79	283,86	283,86	bezpłatne	0
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	1006.0, Capecitabinum	1776,33	1882,91	1882,91	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,9	22,9	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	67,5	71,55	71,55	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,98	70,98	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorour	72,36	76,7	76,7	bezpłatne	0

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy
			acilum					
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	15,44	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,3	19,3	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	15,44	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	8,01	7,72	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,85	77,22	77,22	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,74	3,74	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,78	7,72	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,15	15	15	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	70,25	74,47	74,47	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	857,84	909,31	909,31	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	1013.0, Docetaxelum	2247,7	2382,56	2382,56	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	246,02	260,78	260,78	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	997,27	1057,11	1057,11	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	1053,97	1117,21	1117,21	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	263,87	279,7	279,7	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	496,07	525,83	525,83	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,2	274,75	274,75	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	486	515,16	515,16	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fio ka po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	864	915,84	915,84	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	1013.0, Docetaxelum	1296	1373,76	1373,76	bezpłatne	0



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	1013.0, Docetax elum	1728	1831,68	1831,68	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fio ka po 9 ml	1013.0, Docetax elum	1944	2060,64	2060,64	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fio ka po 1 ml	1013.0, Docetax elum	216	228,96	228,96	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	1013.0, Docetax elum	70,92	75,18	75,18	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	1013.0, Docetax elum	283,69	300,71	300,71	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1015.0, Epirubici num	39,96	42,36	38,4	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	1015.0, Epirubici num	169,56	179,73	179,73	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubici num	30,78	32,63	32,63	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubici num	141,48	149,97	149,97	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubici num	86,4	91,58	91,58	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubici num	334,8	354,89	354,89	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubici num	43,2	45,79	38,4	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1015.0, Epirubici num	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubici num	97,2	103,03	103,03	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1015.0, Epirubici num	189	200,34	200,34	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubici num	378	400,68	400,68	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubici num	370,83	393,08	393,08	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	1015.0, Epirubici num	32,4	34,34	34,34	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubici num	138,24	146,53	146,53	bezpłatne	0

\* w ramach wykazu „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego”; pozostałe produkty są finansowane w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii”;

Wskazania refundacyjne według ICd-10: Capecitabinum - C16, C18, C19, C20, C50; Cisplatinum - C00 – C26, C30 – C34, C37 – C41, C43 – C45, C47-C58, C60 – C85, C88, C90-C97, D00.2, D01, D03, D06-07, D09-D16, D20-21, D27-D44, D48, D76.0-1, E85; Fluorouracilum - C00 – C26, C30-C32, C50-C57, C76, C78-C80, C97, D48; Docetaxelum - C00-C14, C16, C40, C50, C56, C61; Epirubicini hydrochloridum – C11, C15-16, C34, C40-41, C46-C50, C54, C55-C57, C80-C85, C88, C90-C96, D48, E85