



***Analiza kliniczna dla produktu
leczniczego Enhertu (trastuzumab
derukstekan) w leczeniu dorosłych
pacjentów z HER2-dodatnim
zaawansowanym gruczolakorakiem
żołądka lub połączenia żołądkowo-
przełykowego***

Wrzesień 2024

Wersja 1.0

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 14

02-676 Warszawa

Wykonawca opracowania:

EconMed Europe Sp. z o.o.

ul. Królewska 21

32-087 Wola Zachariaszowska

www.econmed.eu

Autorzy:

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

Data zakończenia opracowania:

Wrzesień 2024

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów

Spis treści

1.	Streszczenie	8
2.	Cel analizy	14
3.	Metodyka	15
3.1.	Schemat przeprowadzenia analizy	15
3.2.	Pytanie kliniczne	15
3.3.	Wyszukiwanie i źródła danych	17
3.3.1.	Badania wtórne	17
3.3.2.	Badania pierwotne	17
3.4.	Selekcja badań	18
3.5.	Ekstrakcja danych	18
3.6.	Ocena jakości badań	18
3.6.1.	Badania wtórne	18
3.6.2.	Badania pierwotne	19
3.7.	Analiza statystyczna	20
3.8.	Synteza danych	20
4.	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	22
4.1.	Kluczowe wyniki z badania wtórnego	23
5.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	26
5.1.	Analiza główna	26
5.2.	Dane dodatkowe	28
5.2.1.	Wtórne	28
5.2.2.	Pierwotne	29
5.3.	Badania nieopublikowane	30
6.	Analiza główna – badanie DESTINY-Gastric01	32
6.1.	Charakterystyka badania	32
6.1.1.	Metodyka	32
6.1.2.	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów	36
6.1.3.	Charakterystyka interwencji	37
6.2.	Skuteczność kliniczna	38
6.2.1.	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	38

6.2.2.	Przeżycie całkowite (OS)	42
6.2.3.	Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (DoR).....	44
6.2.4.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	46
6.3.	Bezpieczeństwo.....	47
6.4.	Jakość życia	51
7.	Analiza główna – badanie DESTINY-Gastric02.....	53
7.1.	Charakterystyka badania	53
7.1.1.	Metodyka	53
7.1.2.	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów.....	56
7.1.3.	Charakterystyka interwencji.....	57
7.2.	Skuteczność kliniczna.....	58
7.2.1.	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	58
7.2.2.	Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (DoR).....	60
7.2.3.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	61
7.2.4.	Przeżycie całkowite (OS)	62
7.3.	Bezpieczeństwo.....	63
8.	Porównanie pośrednie T-DXd <i>versus</i> komparatory	68
8.1.	Analiza wykonalności porównania pośredniego – druga linia leczenia	70
8.1.1.	Identyfikacja odpowiednich źródeł danych.....	70
8.1.2.		
8.1.3.	Dostosowanie populacji uczestników obydwu badań.....	76
8.2.	Wyniki porównania pośredniego T-DXd <i>versus</i> ramucyrumab z paklitakselem w drugiej linii leczenia.....	79
8.2.1.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS).....	79
8.2.2.	Przeżycie całkowite (OS)	81
8.3.	Analiza wykonalności porównania pośredniego – trzecia i kolejne linie leczenia.....	83
8.3.1.	Identyfikacja odpowiednich źródeł danych.....	84
8.3.3.	Dostosowanie populacji uczestników obydwu badań.....	89
8.4.	Wyniki porównania pośredniego T-DXd <i>versus</i> triflurydyna z typiracylem w trzeciej linii leczenia	92
8.4.1.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS).....	93

8.4.2.	Przeżycie całkowite (OS)	94
9.	Analiza dodatkowa	97
9.1.	Dane wtórne	97
9.2.	Dane pierwotne	98
10.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	102
10.1.	Alerty bezpieczeństwa	102
10.2.	Raportowane działania niepożądane	102
10.3.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).....	103
11.	Dyskusja.....	105
12.	Ograniczenia	107
13.	Wnioski.....	109
14.	Załączniki	110
14.1.	Strategie wyszukiwania.....	110
14.2.	Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA	113
14.3.	Publikacje odrzucone na etapie czytania pełnych tekstów	113
14.4.	Formularze ekstrakcji danych	122
14.5.	Ocena wiarygodności badań.....	123
14.5.1.	Kwestionariusze do oceny	123
14.5.2.	Wyniki oceny wiarygodności badań	125
14.6.	Charakterystyka punktów końcowych	129
14.7.	Pełne tabele z SLR Zhang, 2023	130
14.8.	Analiza Q-TWiST	131
15.	Bibliografia.....	134
16.	Spis tabel i rysunków	137

Indeks skrótów

AACR	American Association for Cancer Research
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ADC	Koniugat przeciwciała z lekiem (ang. <i>antibody-drug conjugate</i>)
ADR	Niepożądana reakcja na lek (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AMSTAR	Narzędzie oceny jakości systematycznych przeglądów literatury (ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
BOR	Wskaźnik całościowych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>best overall response</i>)
CART	Terapia komórkowa oparta na genetycznie modyfikowanych limfocytach (ang. <i>chimeric antigen receptor therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
COVID-19	Choroba koronawirusowa 19 (ang. <i>COronaVirus Disease 2019</i>)
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology Collaborative Committee
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź pełna (ang. <i>complete response</i>)
CrI	Przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
DCR	Współczynnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	Cała populacja uczestników (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
GC	Nowotwór żołądka (ang. <i>gastric cancer</i>)
GEJC	Nowotwór połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. <i>gastroesophageal junction cancer</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia powiązana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICI	Immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>)
IHC	Immunohistochemia (ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
ILD	Choroba śródmiąższowa płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
ISH	Hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>in situ hybridization</i>)

ITT	Populacja przeznaczona do leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>intravenosa</i>)
MAIC	Porównanie wyników badań po dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
n	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
N	Liczba pacjentów w badaniu
NE	Nieemożliwe do oceny (ang. <i>non-evaluable</i>)
ORR	Ogólny współczynnik odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), Interwencja (ang. <i>intervention</i>), Komparator (ang. <i>comparator</i>), Punkty Końcowe (ang. <i>outcomes</i>), Typy badań (ang. <i>study</i>)
PMDA	Japońską Agencję ds. Farmaceutyków i Wyrobów Medycznych
PSM	Dopasowania wyników skłonności (ang. <i>propensity score matching</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRISMA	Diagram przepływu publikacji w trakcie przeglądu systematycznego literatury (ang. <i>preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>)
PROs	Wyniki zorientowane na pacjenta (ang. <i>patient-related outcomes</i>)
QTcF	Zapis elektrokardiograficzny od początku załamka Q do końca załamka T, skorygowany według formuły Federicia
Q-TWiST	Czas bez objawów choroby i bez objawów toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (ang. <i>survival-based quality-adjusted time without symptoms or toxicities</i>)
RCT	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
RES	Populacja uczestników, którzy odpowiedzieli na leczenie (ang. <i>response evaluable set</i>)
RWD	Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world data</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAS	Podzbiór uczestników podlegających analizie bezpieczeństwa (ang. <i>safety analysis set</i>)
SD	Choroba na stabilnym poziomie (ang. <i>stable disease</i>)
SLR	Przegląd systematyczny literatury (ang. <i>systematic literature review</i>)
SUCRA	Pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>)
T-DXd	Trastuzumab derukstekan
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
T/T	Triflurydyna z typiracylem
TTF	Czas do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu (ang. <i>time to treatment failure</i>)
TtR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to treatment response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan, T-DXd) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach systematycznego przeglądu literatury zgodnie z wytycznymi dotyczącymi Oceny Technologii Medycznych oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację.

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego postawiono pytanie kliniczne w następującym brzmieniu: **Czy T-DXd przynosi większą korzyść kliniczną w populacji osób dorosłych z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe, niż stosowane do tej pory w Polsce komparatory? I czy stosowanie T-DXd jest bezpieczne w terapii tych pacjentów?**

Szczegółowe kryteria przeglądu systematycznego, mającego znaleźć odpowiedź na postawione wyżej pytanie kliniczne ustalono według schematu PICOS:

- **Populacja:** Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe
- **Interwencja:** Enhertu® (trastuzumab derukstekan), dawkowanie leku zgodnie z ChPL
- **Komparator:** Ramucyrumab + paklitaksel w II linii leczenia; Triflurydyna + typiracyl w III i dalszych liniach leczenia
- **Punkty końcowe:** Skuteczność: całkowite przeżycie (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), oraz ogólny współczynnik odpowiedzi (ORR) – w tym współczynnik kontroli choroby (DCR); Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony; Jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)
- **Typy badania:** Badania kliniczne
- **Typ publikacji:** Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne wnoszące dodatkowe dane dla tych badań
- **Wykluczenia:** Pacjenci poniżej 18 lat; populacja zawierająca tylko pacjentów o statusie HER2-ujemnym; pacjenci w pierwszej linii leczenia; punkty końcowe nie dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa lub jakości życia; prace przeglądowe, listy, komentarze etc.; populacja badana <40 osób; abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie.

Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny, częściowo przedstawiający wyniki dotyczące analizowanego pytania klinicznego. Praca ta została opublikowana w 2023 a jej autorem jest Zhang i wsp. Przegląd ma formę publikacji pełnotekstowej i dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym nowotworem żołądka lub nowotworem połączenia żołądkowo-przełykowego.

Wyniki odnalezionej metaanalizy wskazują, że wnioskowana interwencja jest korzystniejszą terapią dla analizowanej populacji pacjentów niż triflurydyna z typiracylem. W każdym z rozpatrywanych punktów końcowych to trastuzumab derukstekan wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorem: przeżycie całkowite HR=0,59 (95% CrI: 0,39 – 0,89); przeżycie bez progresji choroby HR=2,13 (95% CrI: 1,4 – 3,21); współczynnik kontroli choroby HR=1,38 (95% CrI: 1,14 – 1,77).

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Analiza główna:

W wyniku wyszukiwania w bibliograficznych bazach informacji medycznej oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 14 rekordów opisujących wyniki badań pierwotnych, które zakwalifikowano jako użyteczne do stworzenia niniejszej analizy. Dotyczą dwóch badań klinicznych nad lekiem trastuzumab derukstekan: DESTINY-Gastric01, NCT03329690 (5 rekordów) oraz DESTINY-Gastric02, NCT04014075 (4 rekordy); jednego badania nad komparatorem w drugiej linii leczenia jakim jest ramucyrumab z paklitakselem: badanie RAINBOW, NCT01170663 (3 rekordy); oraz jednego badania nad komparatorem w trzeciej linii jakim jest triflurydyna z typiracylem: badanie TAGS, NCT02500043 (2 rekordy).

Analiza dodatkowa:

W trakcie systematycznego przeszukania baz danych medycznych zidentyfikowano cztery publikacje (badanie wtórne i trzy badania pierwotne), które choć nie spełniały kryteriów włączenia i nie mogły być uznane za dowody naukowe najwyższej klasy, dostarczyły na tyle istotnych informacji, że ich całkowite pominięcie mogłoby zniekształcić obraz sytuacji dotyczącej postawionego pytania klinicznego.

Analiza główna

Trzecia linia leczenia – DESTINY-Gastric01

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, DESTINY-Gastric01 (NCT03329690), które prowadzone było w 66 lokalizacjach Azji Wschodniej.

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan ze stosowaniem chemioterapii wybranej przez lekarza (paklitaksel lub irynotekan). Ocenianą populacją byli pacjenci z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia oparte na platynie, fluoropirymidynie oraz trastuzumabie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi uzyskanych wśród pacjentów podczas leczenia (ORR), złożony z pełnych i częściowych odpowiedzi (CR oraz PR). Drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS), długość trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), współczynnik kontroli choroby (DCR), parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo.

Wyniki badania analizowano w dwóch punktach odcięcia: przy dojrzałości danych z badania (ang. *trial maturity*) wynoszącej 54% (analiza wstępna) oraz 71% (analiza końcowa).

Wyniki

Pacjenci leczeni lekiem trastuzumab derukstekan prezentowali istotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (całkowitych lub częściowych), potwierdzony przez niezależną, centralną komisję badawczą, niż ich odpowiednicy otrzymujący chemioterapię: aż 51,3% pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie, w porównaniu z nieco ponad 14% pacjentów otrzymujących chemioterapię. Korzystne wyniki osiągnęto również w każdej podgrupie pacjentów (wiek, płeć, status ECOG i inne). U ponad 80% pacjentów stosujących trastuzumab derukstekan doszło w trakcie badania DESTINY-Gastric01 do redukcji rozmiarów guzów, podczas gdy w grupie komparatora tylko około połowa doświadczyła redukcji rozmiarów zmian nowotworowych.

W drugim punkcie odcięcia, w czasie wykonywania analizy końcowej, mediana przeżycia całkowitego wśród uczestników ramienia interwencji była o 3,6 miesiąca dłuższa niż wśród uczestników ramienia komparatora. Z przedstawionych obliczeń wynika, że trastuzumab derukstekan obniża ryzyko śmierci o 40% względem chemioterapii (HR=0,60). Również niemal we wszystkich subpopulacjach wyższe przeżycie całkowite obserwowane jest wśród chorych leczonych trastuzumabem derukstekanem.

Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. czas w jakim udało się utrzymać u pacjenta odpowiedź na leczenie, zanim doszło do progresji. Czas ten był obiektywnie potwierdzany przed niezależną komisję centralną. Wśród pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan mediana utrzymania odpowiedzi na leczenie wynosiła 12,5 mies. i była ponad trzykrotnie dłuższa niż u ich odpowiedników otrzymujących chemioterapię (3,9 mies.).

Mediana długości przeżycia bez progresji choroby różniła się pomiędzy ramionami badania na korzyść interwencji i była to różnica istotna statystycznie. W drugim punkcie odcięcia, w czasie wykonywania analizy końcowej, mediana PFS wśród uczestników ramienia interwencji była o 2,1 miesiąca dłuższa niż wśród uczestników ramienia komparatora z czego wynika, że trastuzumab derukstekan obniża ryzyko wystąpienia progresji choroby 53% względem chemioterapii.

Bezpieczeństwo w postaci liczby wystąpień zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. TEAEs dotknęły wszystkich (100%) uczestników otrzymujących trastuzumab derukstekan oraz prawie wszystkich (98,4%) leczonych chemioterapią. Konieczność redukcji dawki spowodowana nasileniem zdarzeń niepożądanych po przyjęciu leku występowała u obydwu grup z podobną częstotliwością (około co trzeci pacjent wymagał redukcji dawki), jednak wśród chorych z ramienia interwencji niemal dwukrotnie częściej dochodziło do przerw w podawaniu leku niż miało to miejsce w grupie otrzymującej chemioterapię (63% versus 37%). W badaniu wystąpił jeden zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi wywołanymi przyjęciem wnioskowanej interwencji (zapalenie płuc nie będące chorobą śródmiąższową płuc, tzw. non-ILD). Nie zanotowano zgonów, których bezpośrednią przyczyną byłoby przyjęcie chemioterapii.

W analizie wstępnej najczęściej obserwowanymi u uczestników obydwu ramion badania zdarzeniami niepożądanymi były mdłości, zmniejszony apetyt oraz spadek liczby neutrofilii (leukopenia). Zdarzenia niepożądane czwartego stopnia, czyli zagrażające życiu, wymagające pilnych interwencji medycznych obserwowane były zarówno u pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan (spadek liczby neutrofilii, płytek krwi i limfocytów) oraz u pacjentów leczonych chemioterapią (jw., dodatkowo anemia i spadek liczby białych krwinek). W analizie końcowej wykazano, że do najczęstszych poważnych zdarzeń niepożądanych (w stopniu co najmniej trzecim) należało obniżenie liczby neutrofilii (51,2% w ramieniu interwencji i 24,2% wśród uczestników ramienia komparatora). Często była też anemia (odpowiednio 38,4% i 22,6%) oraz spadek liczby krwinek białych (20,8% versus 11,3%).

Jakość życia była oceniana u każdego pacjenta, który otrzymał co najmniej jedną dawkę leku oraz miał nie mniej niż jedną ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Po zakończeniu badania przeprowadzono zintegrowany pomiar korzyści klinicznych w ramach analizy *post-hoc*. Oparto go na metodzie zestawienia czasu bez objawów choroby i bez objawów toksyczności leczenia,

skorygowanych o jakość życia (Q-TWiST). Pacjenci otrzymujący trastuzumab derukstekan spędzali około 2,37 mies. dłużej w fazie z silnymi objawami ubocznymi niż ich odpowiednicy otrzymujący chemioterapię. Dłużej za to – aż o 1,21 miesiąca – trwała u nich faza bez objawów toksyczności terapii i bez zdarzeń niepożądanych. Różnica w długości obydwu faz była istotna statystycznie. W momencie wykonania analizy końcowej różnica w Q-TWiST oparta na wynikach EQ-5D-5L dla T-DXd w porównaniu z chemioterapią wyniosła 1,55 miesiąca.

Druża linia leczenia – DESTINY-Gastric02

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano otwarte, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, DESTINY-Gastric02 (NCT04014075). Prowadzone było w 24 lokalizacjach na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan w populacji HER2-dodatnich pacjentów z nieresekcyjnym, przerzutowym GC lub GEJC, którzy doświadczali progresji choroby po leczeniu trastuzumabem. Ocenianą populacją byli pacjenci, którzy otrzymali wcześniej jeden schemat leczenia oparty na trastuzumabie.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi uzyskanych wśród pacjentów podczas leczenia (ORR). Drugorzędnymi punktami końcowymi były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), długość trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), jakość życia, oraz bezpieczeństwo.

Skuteczność kliniczna oceniana była w dwóch punktach odcięcia: 9 kwietnia 2021 wykonano analizę wstępną, drugi punkt odcięcia ustanowiono na 8 listopada 2021 a mediana czasu obserwacji pacjentów w tym punkcie wyniosła 10,2 mies.

W drugim punkcie odcięcia analizy u prawie 42% uczestników badania DESTINY-Gastric02 zanotowano pełną lub częściową odpowiedź na podawany lek, która została potwierdzona po co najmniej 18. tygodniach obserwacji. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,4 miesiąca.

Odpowiedź na leczenie, oceniana zmianą rozmiarów guza, została zanotowana u ogromnej większości pacjentów, przy czym u dużej liczby uczestników badania redukcja ta była znaczna i wynosiła więcej niż 30%.

Ocena ORR w wybranych podgrupach uczestników badania DESTINY-Gastric02 wykazała, że duże znaczenie dla osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ma poziom ekspresji HER2: im jest on niższy, tym mniejsza szansa na to, że guzy będą redukować swoje wymiary pod wpływem podawanego leku. Nieco niższą odpowiedź na leczenie obserwowano też u chorych z GEJC oraz u tych, którzy mieli zidentyfikowane przerzuty nowotworu do wątroby.

Mediana czasu w jakim udało się utrzymać u pacjenta odpowiedź na leczenie, zanim doszło do progresji choroby wyniosła w badaniu DESTINY-Gastric02 nieco ponad 8 miesięcy.

Uczestnicy badania DESTINY-Gastric02 przeżywali około 5,5 mies. zanim doświadczali progresji choroby, a różnica w tym punkcie końcowym była bardzo niewielka pomiędzy pierwszym a drugim punktem odcięcia.

Mediana długości przeżycia całkowitego uczestników badania DESTINY-Gastric02 była oceniana tylko w analizie końcowej i wyniosła 12,1 miesiąca.

Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, bez względu na to, czy ukończyli badanie. Po medianie czasu leczenia równej 4,3 miesiąca TEAEs wynikające z przyjmowania leku zanotowano u 75 pacjentów (prawie 95% uczestników badania). Prawie co trzeci przypadek (w sumie 24) stanowiły zdarzenia niepożądane w stopniu umiarkowanym i wyższym. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o niskim nasileniu należały mdłości, wymioty i zmęczenie, dotyczące odpowiednio 60%, 42% i 35 pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany, które występowało w stopniu co najmniej umiarkowanym była anemia, której doświadczyło 14% pacjentów i mdłości – 8%. Wśród zdarzeń o poważnym nasileniu najczęściej pojawiał się spadek liczby neutrofilii, który dotknął 5% uczestników z ramienia interwencji; pojawiały się też pojedyncze przypadki hipokalemii, sepsy bakteryjnej, ILD, zapalenia płuc i gorączki neutropenicznej. Zdarzenia niepożądane w piątym, najwyższym stopniu nasilenia były incydentalne i dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentów: odnotowano po jednym przypadku pneumonitis i ILD (przypadki te zaklasyfikowano jako zgony będące następstwem przyjęcia leku), ponadto pojedyncze przypadki limfangiozy rakowatej, udaru mózgu i niedrożności jelit. Dwukrotnie stwierdzono również COVID-19.

Porównanie pośrednie T-DXd versus komparatory

W Polsce, co ustalono w Analizie Problemu Decyzyjnego dla produktu Enhertu, komparatorami dla leku trastuzumab derukstekan są ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem w drugiej linii leczenia oraz triflurydyna z typiracylem w trzeciej i kolejnych liniach leczenia. W toku systematycznego przeglądu baz danych medycznych nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* porównujących wnioskowaną interwencję z ramucyrumabem lub z triflurydyną/typiracylem.

Z racji tego, że badanie DESTINY-Gastric02 jest badaniem jednoramiennym, bez komparatora, niemożliwe było przeprowadzenie porównania go z RAINBOW przez wspólne ramię referencyjne. Podobnie badania DESTINY-Gastric01 oraz TAGS nie mają wspólnego ramienia referencyjnego. W obydwu wypadkach zastosowano więc metodę wskazaną w takich sytuacjach przez wytyczne HTA [1], a mianowicie porównanie wyników badań po dopasowaniu populacji, czyli korekcie różnic w wyjściowej charakterystyce uczestników (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC). Oparto się w tym na dostarczonym przez Wnioskodawcę opracowaniu obejmującym porównanie pośrednie.

Jak podano w rozdziale dotyczącym wyników wyszukiwania badań pierwotnych, dla podanych komparatorów zidentyfikowano odpowiednie randomizowane badania kliniczne, w których testowano ich skuteczność i bezpieczeństwo na populacji z zaawansowanym GC i GEJC. Były to, odpowiednio: badanie RAINBOW dotyczące ramucyrumabu z paklitaksemem oraz badanie TAGS, opisujące wyniki dla triflurydyny z typiracylem.

Aby poprawnie przeprowadzić porównanie pośrednie pomiędzy dwoma badaniami klinicznymi, istotne jest zidentyfikowanie i uwzględnienie kluczowych czynników prognostycznych, które mogą wpływać na wyniki w obu badaniach. Pomaga to zminimalizować błędy wynikające z różnic w populacjach pacjentów oraz poprawić wiarygodność wyników porównania. Główne zmienne, jakie wpływają na przeżycie chorych z zaawansowanym GC oraz GEJC wytypowano w oparciu o trzy odnalezione badania podające wyniki przeżywalności pacjentów w zależności od subpopulacji, do której należą. Do głównych czynników prognostycznych, mogących wpływać na wyniki porównania pośredniego uznano wiek, płeć, status ECOG, typ histologiczny nowotworu, jego pierwotna lokalizacja, status i przerzutowość. Równie ważnymi elementami prognostycznymi uznano przynależność etniczną pacjenta oraz fakt przebycia przez niego całkowitej gastrektomii.

Wyniki porównania pośredniego w drugiej linii leczenia

Ocena heterogeniczności badań DESTINY-Gastric02 versus RAINBOW wykazała, że do głównych różnic należały inne leki podawane pacjentom w pierwszej linii leczenia, zanim zostali włączeni do badań klinicznych: w pierwszym z badań był to trastuzumab, w drugim natomiast terapia oparta na platynie i fluoropirymidynie. Nie jest też znany odsetek uczestników HER2-dodatnich w badaniu nad ramucyrumabem z paklitaksemem, podczas gdy w DESTINY-Gastric02 jest to 100%. Ponadto, większość pacjentów z RCT RAINBOW posiadała diagnozę GC, podczas gdy w badaniu DESTINY-Gastric02 dominowali chorzy na GEJC.

Wyniki porównania pośredniego w trzeciej linii leczenia

Analizując heterogeniczność między badaniami DESTINY-Gastric01 oraz TAGS zaobserwowano m.in. inne leki podawane pacjentom w pierwszej linii leczenia, zanim zostali włączeni do badań klinicznych: w pierwszym z badań był to trastuzumab, w drugim natomiast terapia oparta na platynie, fluoropirymidynie, taksanach i irynotekanie. Istotnie różni się też odsetek uczestników HER2-dodatnich: w DESTINY-Gastric01 jest to 100%, natomiast w TAGS tylko 20%. Ponadto, badanie nad lekiem trastuzumab derukstekan prowadzone było w całości na populacji Azjatów, natomiast w triflurydyna z typiracylem była testowana głównie na populacji białej, z tylko 15% udziałem Azjatów.

Analiza dodatkowa

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedną publikację, która dotyczy porównania efektów leczenia trastuzumabem derukstekanem pochodzących z DESTINY-Gastric02 z wynikami pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, poza ściśle nadzorowanym badaniem klinicznym. Wynika z niej, że trastuzumab derukstekan zapewnia pacjentom z GC lub GEJC znacząco dłuższe przeżycie całkowite niż jego komparator, ramucyrumab z paklitakselem. Mediana OS wynosiła 11,6 mies. *versus* 6,2 mies. (HR=0,39).

Kolejna publikacja opisana w analizie dodatkowej dotyczy oceny bezpieczeństwa terapii prowadzonej przy użyciu leku trastuzumab derukstekan i potwierdzono w niej profil bezpieczeństwa leku otrzymany w badaniu DESTINY-Gastric01. Nie zidentyfikowano żadnych nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku w populacji chorych otrzymujących lek w ramach badania typu *expanded access* w Japonii.

Jedynie doniesienie o wynikach uzyskanych w badaniu klinicznym DESTINY-Gastric06, opublikowane tylko w formie abstraktu konferencyjnego wykazała klinicznie istotne i trwałe odpowiedzi na leczenie, z możliwym do opanowania profilem bezpieczeństwa: ORR 28,8%, mediana DoR: 7,9 mies., mediana PFS: 5,7 mies., mediana OS: 10,2 mies., AEs w stopniu 3: 73,7%; przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD): 3.

Badanie *quazi*-ankietowe, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, mające na celu poznanie potrzeb i obaw pacjentów z zaawansowanym GC lub GEJC oraz ocenę terapii prowadzonej przy użyciu leku trastuzumab derukstekan przyniosło odpowiedzi na wiele istotnych z punktu widzenia jakości życia pytań. Dyskutowano o niespecyficzności pierwszych objawów choroby, o roli biomarkerów i wiedzy, jaka jest potrzebna pacjentom na ten temat a także wymieniano porady dotyczące radzenia sobie z uciążliwymi efektami ubocznymi, wynikającymi z choroby i przyjmowania leków.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W celu dokonania poszerzonej oceny bezpieczeństwa leku trastuzumab derukstekan przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa dotyczących leku trastuzumab derukstekan (Enhertu).

Dane z globalnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczące występowania niepożądanych reakcji jako najczęstsze ADR wskazują zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (26%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14%).

Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL wnioskowanej interwencji dotyczą występowania śródmiąższowej choroby płuc, neutropenii, zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory a także wspominają o toksyczności omawianego leku dla zarodka i płodu. Szczególna ostrożność w stosowaniu leku powinni zachować też chorzy cierpiący na zaburzenia czynności wątroby w stopniu umiarkowanym i ciężkim.

Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy dotyczącej leczenia HER2-dodatnich pacjentów z zaawansowanym GC lub GEJC to przede wszystkim brak zaślepienia w badaniach nad lekiem trastuzumab derukstekan, mogący wpływać na zgłaszanie skutków ubocznych oraz ocenę

jakości życia przez pacjentów i badaczy oraz brak bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami, co wymusiło wykonanie pośredniego porównania MAIC. Dodatkowym ograniczeniem, mogącym wpływać na interpretację wyników jest fakt, że w badaniach komparatorów (RAINBOW, TAGS) nie wymagano określania u uczestników statusu HER2. Nie bez znaczenia pozostaje też to, że pacjenci przystępujący do badań klinicznych mieli za sobą inne terapie wyjściowe: w DESTINY-Gastric02 byli wcześniej leczeni trastuzumabem, natomiast w badaniach komparatorów – nie. Może to wpływać na dalsze efekty terapii i utrudniać porównanie z badaniami RAINBOW i TAGS. Ograniczeniem są też różnice etniczne wśród uczestników: w badaniu DESTINY-Gastric01 uczestniczyli wyłącznie Azjaci, co może prowadzić do przecenienia efektu terapeutycznego w porównaniu z TAGS, gdzie dominowali pacjenci z Zachodu.

Wnioski

Trastuzumab derukstekan stanowi obiecującą opcję terapeutyczną dla pacjentów z HER2-dodatnim nowotworem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe. Wyniki badań klinicznych, w tym DESTINY-Gastric01 i DESTINY-Gastric02, wykazują istotną przewagę wnioskowanej interwencji nad tradycyjnymi terapiami, takimi jak ramucyrumab z paklitakselem oraz triflurydyna z typiracylem. Trastuzumab derukstekan nie tylko wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia, ale również poprawia jakość życia pacjentów poprzez wydłużenie czasu bez objawów choroby oraz toksyczności leczenia.

2. Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan, T-DXd) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenie żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland.

3. Metodyka

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach systematycznego przeglądu literatury (ang. *systematic literature review*, SLR) zgodnie z wytycznymi dotyczącymi Oceny Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) [1] oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania”) [2] wg poniższego schematu:

- Określenie kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego (PICOS),
- Przeprowadzenie wyszukiwania badań w bibliograficznych bazach danych oraz innych źródłach informacji,
- Selekcja badań w oparciu o tytuły/abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji,
- Ekstrakcja danych,
- Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy,
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej,
- Synteza jakościowa i/lub ilościowa (metaanaliza),
- Prezentacja wyników zgodnie z wytycznymi PRISMA [3],
- Przedstawienie ograniczeń analizy oraz dostępnych danych,
- Dyskusja uzyskanych wyników,
- Przedstawienie wniosków końcowych.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [4].

3.2. Pytanie kliniczne

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [5] postawiono pytanie kliniczne w następującym brzmieniu: **Czy T-DXd przynosi większą korzyść kliniczną w populacji osób dorosłych z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe, niż stosowane do tej pory w Polsce komparatory? I czy stosowanie T-DXd jest bezpieczne w terapii tych pacjentów?**

Szczegółowe kryteria przeglądu systematycznego, mającego znaleźć odpowiedź na postawione wyżej pytanie kliniczne ustalono według schematu PICOS: Populacja, Interwencja,

Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*). Przedstawia je Tabela 1.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS [5]

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja P - <i>population</i>	Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe
Interwencja I - <i>intervention</i>	Enhertu® (trastuzumab derukstekan) Dawkowanie leku zgodnie z ChPL [7]
Komparator C - <i>comparator</i>	- Ramucyrumab + paklitaksel w II linii leczenia; - Triflurydyna + typiracyl w III i dalszych liniach leczenia
Punkty końcowe O - <i>outcomes</i>	- Skuteczność: całkowite przeżycie (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), oraz ogólny współczynnik odpowiedzi (ORR) – w tym współczynnik kontroli choroby (DCR) - Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony - Jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)
Typ badań S - <i>studies</i>	Badania kliniczne
Typ publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne wnoszące dodatkowe dane dla tych badań
Kryteria wykluczenia	
- Pacjenci poniżej 18 lat; - Populacja zawierająca tylko pacjentów o statusie HER2-ujemnym; - Pacjenci w pierwszej linii leczenia; - Punkty końcowe niedotyczące skuteczności, bezpieczeństwa lub jakości życia; - Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.; - Populacja badana <40 osób; - Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie.	

DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ORR - ogólny współczynnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); PICOS - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparator, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*); PROs – wyniki zorientowane na pacjenta (ang. *patient-related outcomes*).

Populację docelową stanowią pacjenci z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i praktyką, trastuzumab jest preferowaną opcją leczenia I linii u pacjentów z HER2-dodatnim nowotworem, co sprawia, że leczenie systemowe jest równoznaczne z terapią z użyciem trastuzumabu. Doprecyzowanie tej populacji jest istotne także w kontekście wyboru potencjalnych komparatorów, ponieważ niektóre z nich mogą być stosowane zarówno u pacjentów z nowotworami HER2-dodatnimi, jak i HER2-ujemnymi. Dlatego też, przy wyszukiwaniu publikacji dotyczących komparatorów, uwzględniano badania z nieokreślonym statusem HER2 lub takie, w których pacjenci o statusie

HER2-dodatnim stanowili część populacji, co skutkowało tym, że nie ograniczono się jedynie do wcześniejszego leczenia trastuzumabem.

3.3. Wyszukiwanie i źródła danych

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w publikacjach umieszczonych w bazie. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a OR. Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych, typu badania oraz statusu publikacji, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Strategie wyszukiwania przedstawione są w Załączniku 14.1

3.3.1. Badania wtórne

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (via Ovid),
- EMBASE (via Embase),
- Cochrane Library (via Wiley).

3.3.2. Badania pierwotne

W celu identyfikacji opublikowanych badań pierwotnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE (via Ovid),
- EMBASE (via Embase),
- Cochrane Library – (via Wiley)

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

3.4. Selekcja badań

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu:

- Krok pierwszy: na podstawie tytułów i streszczeń;
- Krok drugi: na podstawie pełnych tekstów publikacji zakwalifikowanych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AL, BR). Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze konsensusu. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji badań.

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków (AL, BR), przy użyciu formularzy zamieszczonych w Załączniku 14.4. Niezgodności zostały rozstrzygane na zasadzie konsensusu.

3.6. Ocena jakości badań

3.6.1. Badania wtórne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], wiarygodność przeglądów systematycznych oceniano za pomocą skali AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*) [6]. Przyjęto następujące stopnie wiarygodności:

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie oraz dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność – przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność – przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez przegląd podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność – przegląd zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Do kluczowych ograniczeń zaliczamy: brak rejestracji protokołu, nieadekwatna metodyka wyszukiwania, brak podanych przyczyn wykluczenia publikacji, brak oceny ryzyka błędu systematycznego, niepoprawna metodyka analizy ilościowej, brak uwzględnienia wiarygodności badań w interpretacji wyników przeglądu, brak oceny występowania błędu publikacji.

Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 zamieszczono w Załączniku 14.5.1.

3.6.2. Badania pierwotne

Badania pierwotne oceniano za pomocą narzędzi zaproponowanych w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Interventions v_6*, *Cochrane Collaboration* [4]:

- Randomizowane badania kontrolowane (ang. *Randomised Controlled Trials*, RCT) oceniano za pomocą narzędzia **RoB 2** (Załącznik 14.5.1.), opierającego się na analizie występowania ryzyka błędu systematycznego w następujących domenach:
 - Domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
 - Domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
 - Domena 3: analiza danych niekompletnych,
 - Domena 4: metoda pomiaru wyników,
 - Domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko w każdej z domen może przyjąć jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz budzące pewne zastrzeżenia. Najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

- Nierandomizowane badania interwencyjne (ang. *non-randomised studies of interventions*) oceniano za pomocą narzędzia **ROBINS-I** (Załącznik 14.5.1.),

opierającego się na analizie występowania ryzyka błędu w następujących domenach:

- Czynniki zakłócające,
- Dobór uczestników badania,
- Klasyfikacja interwencji,
- Odchylenia w przebiegu interwencji,
- Odchylenia wynikające z utraty danych,
- Błędy pomiarowe,
- Wybiórczość zgłaszanych wyników.

Ryzyko w każdej z domen może przyjąć jedną z pięciu wartości: niskie, umiarkowane, wysokie, krytyczne oraz niemożliwe do oceny (brak wystarczających danych) [4].

Wiarygodność wewnętrzna została oceniona niezależnie przez dwóch analityków (AL, BR). Wszelkie rozbieżności pomiędzy analitykami rozstrzygano na drodze konsensusu.

3.7. Analiza statystyczna

W analizie głównej porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji w stosunku do wyników uzyskanych przy użyciu komparatora. Dane ciągle podawano jako ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz w postaci mediany liczby miesięcy wraz ze współczynnikiem ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) oraz 95% przedziałem ufności (ang. *confidence intervals*, CI). W pojedynczych przypadkach, zgodnie ze źródłem, podawano 95% przedziały wiarygodności (ang. *credible intervals*, CrI).

Dane dychotomiczne zostały przedstawione jako liczba uczestników ze zdarzeniem (n). Odsetki pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami podawano jako %N. Wszędzie, gdzie było to możliwe, podano wartość *p-value*. Za poziom istotności statystycznej obrano $p < 0,05$. We wszystkich tabelach raportowano dane pochodzące z publikacji źródłowych.

3.8. Synteza danych

Dane wyekstrahowane ze znalezionych publikacji zostały ocenione pod względem heterogeniczności metodologicznej i klinicznej. Tam, gdzie było to konieczne (w przypadku badań nieposiadających ramienia wspólnego) konieczna była szczegółowa ocena heterogeniczności, aby sprawdzić, czy możliwe będzie przeprowadzenie między nimi porównania pośredniego. Charakterystykę wymienionych badań pod kątem różnic metodologicznych i klinicznych przedstawiają odpowiednio Rozdział 8.1.2 oraz Rozdział 8.3.2.

3.9. Przeprowadzenie porównania pośredniego

W porównaniu pośrednim posłużono się metodą porównania wyników badań po dopasowaniu populacji, czyli korekcie różnic w wyjściowej charakterystyce uczestników (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC). Pozwoliła ona na pośrednie porównanie wyników z różnych badań klinicznych, gdy bezpośrednie porównanie nie było możliwe. Metoda ta polegała na ważeniu odwrotnego wyniku skłonności w danych z jednego badania w taki sposób, aby populacja pacjentów była porównywalna z populacją w badaniu nad lekiem konkurencyjnym (jeśli badania różniły się znacznie w zakresie cech demograficznych pacjentów lub innych zmiennych istotnych klinicznie). Wagi są szacowane przy użyciu modelu regresji logistycznej wyniku skłonności, gdzie waga przypisana danemu pacjentowi reprezentuje prawdopodobieństwo włączenia go do badania nad jego komparatorem. Konieczne jest też uwzględnienie czynników prognostycznych, które – specyficzne dla każdej choroby – modulują ostateczny efekt leczenia [10-12]. Rozpoznanie czynników prognostycznych dla populacji pacjentów, których dotyczy niniejsza analiza wykonano drogą przeglądu celowanego.

Uzyskane dane zostały następnie przekształcone przy użyciu algorytmu Guyota w dane numeryczne. Pozwoliło to nakreślić krzywe Kaplana-Maiera dotyczące przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) a następnie oszacować HR wraz z 95% przedziałami ufności między interwencją a komparatorami.

4. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje aktualne przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające analizowany problem kliniczny.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE oraz *Cochrane Library*. Włączeniu do analizy podlegały przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (ang. *systematic literature review*, SLR), częściowo przedstawiający wyniki dotyczące analizowanego pytania klinicznego. Praca ta została opublikowana w 2023 roku a jej autorem jest Zhang i wsp. [13]

Przegląd ma formę publikacji pełnotekstowej i dotyczy porównania skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym nowotworem żołądka (ang. *gastric cancer*, GC) lub nowotworem połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*, GEJC).

Charakterystykę zidentyfikowanej pracy przedstawia Tabela 2, natomiast szczegółowa ocena jej jakości znajduje się w Załączniku 14.5.2.

Tabela 2. Charakterystyka badania wtórnego włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Ilość badań i pacjentów
Zhang, 2023	Cel: Analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa, otrzymywanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym GC oraz GEJC, stosujących różne leki (w tym DS - 8201 oraz triflurydynę/typiracyl) Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Przedział czasowy: 01 stycznia 2005 – 31* listopada 2023 Źródła danych: PubMed, Embase, Cochrane, Medline, European Society of Medical Oncology (EMSO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chinese Society of Clinical Oncology Collaborative Committee (CSCO), and American Association for Cancer Research (AACR). Punkty końcowe: • OS • PFS • DCR • ≥ 3 AEs**	Kryteria włączenia: <u>Populacja:</u> uczestnicy badań klinicznych z potwierdzonym histologicznie GC/GEJC, <u>Typ badania:</u> RCTs drugiej i trzeciej fazy dotyczące leczenia zaawansowanego GC/GEJC w trzeciej linii <u>Wyniki:</u> HR i CI podane przynajmniej dla punktów końcowych OS i PFS Kryteria wykluczenia: Badania fazy I, badania dotyczące szczepień lub terapii adjuwantowych, badania opisujące leczenie w pierwszej i drugiej linii oraz badania bez opublikowanych wyników.	5 badań RCT fazy II lub III, 1 674 pacjentów Uwagi: Przegląd dotyczy kilku interwencji: niwolumab, apatynib, triflurydyna/typiracyl, trastuzumab derukstekan (tu: DS -8201) i placebo. Tylko wyniki dotyczące DS-8201 RCT DESTINY-Gastric01) oraz triflurydyny/typiracylu (RCT TAGS) zostaną przedstawiane w niniejszej analizie

*cytowanie oryginalne; **brak wyników AEs dla triflurydyny z typiracylem

AACR - American Association for Cancer Research; AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); ASCO - American Society of Clinical Oncology; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CSCO - Chinese Society of Clinical Oncology Collaborative Committee; DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); EMSO - European Society of Medical Oncology; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RCT – randomizowane badania kliniczne (ang. *randomised controlled trials*).

Przeprowadzone wyszukiwanie zidentyfikowało dodatkowo jeden rekord w postaci abstraktu konferencyjnego (Verhoeven, 2023 [31]), który ze względu na swoją krótką formę i brak pełnotekstowej publikacji, nie mógł zostać włączony do analizy. Dotyczy on jednak bardzo ważnego aspektu, jakim jest porównanie wnioskowanej interwencji z kluczowym komparatorem (ramucyrumabem), w drugiej linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji. Dane pochodzące z wymienionego abstraktu zostaną przedstawione jako dane dodatkowe, o niskiej wartości dowodowej. Są one jednak warte zauważenia, gdyż przedstawiają wyniki porównania działania leku trastuzumab derukstekan z ramucyrumabem. Tabela przedstawiająca dane z abstraktu znajduje się w Rozdziale 9.1.

4.1. Kluczowe wyniki z badania wtórnego

Wyniki metaanalizy Zhang, 2023 wskazują, że wnioskowana interwencja jest korzystniejszą terapią dla pacjentów z zaawansowanym GC lub GEJC w trzeciej linii leczenia niż triflurydyna z typiracylem. Porównując wyniki uzyskiwane dzięki tym lekom okazuje się, że w każdym z rozpatrywanych punktów końcowych to trastuzumab derukstekan wykazuje istotną statystycznie przewagę nad triflurydyną z typiracylem.

Tabela 3 przedstawia wyniki HR dotyczące przeżycia całkowitego, czasu przeżycia bez progresji choroby, a także wyniki ryzyka względnego otrzymane przy porównaniu współczynników kontroli choroby (ang. *disease-control rate*, DCR), uzyskiwanych wśród pacjentów leczonych odpowiednio trastuzumabem derukstekanem i triflurydyną z typiracylem.

Tabela 3. Zestawienie wyników OS, PFS oraz DCR dotyczących leku trastuzumab derukstekan oraz triflurydyny z typiracylem [13]

Parametr	Trastuzumab derukstekan versus Triflurydyna z typiracylem	p-value
OS	HR = 0,59; 95% CrI: 0,39 – 0,89	<0,05
PFS	HR = 2,13; 95% CrI: 1,4 – 3,21	<0,05
DCR	RR = 1,38; 95% CrI: 1,14 – 1,77	<0,05

CrI - przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Z przedstawionych parametrów wynika, że trastuzumab derukstekan obniża ryzyko śmierci o 41% w porównaniu z triflurydyną z typiracylem (HR=0,59). T-DXd wykazuje też większą skuteczność w opóźnianiu postępu choroby: pacjenci mają ponad dwukrotnie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z chorymi otrzymującymi komparator (HR=2,13). Mają też o 38% lepszą kontrolę nad chorobą w stosunku do komparatora (RR=1,38). Wszystkie te wyniki osiągnęły poziom istotności statystycznej.

Autorzy przeglądu Zhang, 2023 utworzyli też ranking najbardziej skutecznych i bezpiecznych leków stosowanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z GC/GEJC. Wykonali w tym celu metaanalizę sieciową w modelu Bayesa, wykorzystując symulację Monte Carlo. Danymi służącymi do stworzenia modelu były wyniki leczenia pacjentów uzyskane poszczególnymi lekami w badaniach klinicznych.

Aby uszeregować rozpatrywane terapie wg ich przydatności klinicznej wykonano konwersję wyników leczenia na numeryczną prezentację za pomocą metody obliczania pól powierzchni pod skumulowanymi krzywymi rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*, SUCRA). Pole powierzchni pod każdą krzywą może przyjmować wartości od 0% do 100% a im wyższa wartość SUCRA dla danej metody leczenia, tym większe wartości osiąga dany oceniany parametr [8,13].

Wyniki SUCRA dla terapii lekami trastuzumab derukstekan oraz triflurydyna z typiracylem przedstawia Tabela 4. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki terapii, dzięki której pacjenci odnieśli większe korzyści w danej dziedzinie. SUCRA oraz miejsca w rankingu dotyczące pozostałych leków przedstawianych w badaniu wtórnym (niwolumab i apatynib) nie zostały przedstawione w tej tabeli, gdyż nie dotyczą postawionego pytania klinicznego i nie są objęte analizą. Wgląd w pełne wyniki zestawienia wykonanego przez Zhang i wsp. jest możliwy w Załączniku 14.7.

Tabela 4. Wyniki SUCRA uzyskane przez terapie prowadzone lekiem trastuzumab derukstekan oraz triflurydyną z typiracylem [13]

Parametr	Populacja	SUCRA, %	
		Trastuzumab derukstekan	Triflurydyna z typiracylem
OS	Wszyscy pacjenci	98	41
PFS		97	41
DCR		84	52
OS	HER2-pozytywni	85	29
	typ histologiczny jelitowy	95	54
	typ histologiczny rozlany	98	49

Parametr	Populacja	SUCRA, %	
		Trastuzumab derukstekan	Triflurydyna z typiracylem
	wykonana gastrektomia	99	54
	brak uprzedniej gastrektomii	80	45
	GC	99	53
	GEJC	66	42
	Wiek ≥65 lat	95	36
	Wiek <65 lat	80	64
	Mężczyźni	99	45
	Kobiety	75	51
	Stan sprawności wg ECOG „0”	90	41
	Stan sprawności wg ECOG „1”	97	57
	Populacja azjatycka	86	34
	linia leczenia: 3	78	61
	linia leczenia: 4	99	53
	linia leczenia: ≥5	93	41
	liczba przerzutów: ≤2	95	55
	liczba przerzutów: ≥2	94	43

DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); SUCRA – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*).

Niezależnie od ocenianego parametru, terapia prowadzona przy udziale leku trastuzumab derukstekan zajmowała wyższe miejsce w rankingu rozpatrywanych leków niż terapia triflurydyną z typiracylem. Kluczowe dla oceny powodzenia w leczeniu wskaźniki takie jak OS czy PFS miały zdecydowanie wyższe wartości SUCRA (bliskie 100%) jeśli pacjenci stosowali wnioskowaną interwencję (komparator uzyskiwał wartości SUCRA na poziomie 41%, ponad dwukrotnie niższe).

Przeżycie całkowite uzyskiwane w poszczególnych populacjach pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do przeglądu Zhang, 2023 było najdłuższe u pacjentów leczonych lekiem trastuzumab derukstekan, bez względu na wiek, płeć, stan sprawności czy liczbę przerzutów.

5. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

5.1. Analiza główna

W wyniku wyszukiwania w bibliograficznych bazach informacji medycznej oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 14 rekordów opisujących wyniki badań pierwotnych, które zakwalifikowano jako użyteczne do stworzenia niniejszej analizy (14.2). Dotyczą one następujących badań klinicznych:

- Trastuzumab derukstekan
 - **DESTINY-Gastric01**, NCT03329690 (5 rekordów);
 - **DESTINY-Gastric02**, NCT04014075 (4 rekordy);
- Ramucyrumab
 - **RAINBOW**, NCT01170663 (3 rekordy);
- Triflurydyna/typiracyl
 - **TAGS**, NCT02500043 (2 rekordy).

Dwa pierwsze, tj. DESTINY-Gastric01 oraz DESTINY-Gastric02 niosą wyniki kliniczne, jakie uzyskiwali pacjenci podczas leczenia wnioskowana interwencją. Badanie RAINBOW posłuży jako źródło danych klinicznych osiągniętych u pacjentów po zastosowaniu ramucyrumabu z paklitaksemem – terapii, którą uznano za komparator dla wnioskowanej interwencji, jeśli są stosowane w drugiej linii leczenia. Analogicznie badanie TAGS posłuży za źródło wyników u pacjentów leczonych w trzeciej i dalszych liniach.

Zestawienie publikacji wybranych do analizy głównej zawiera Tabela 5.

Tabela 5. Zestawienie publikacji wybranych do analizy

Badanie	Referencja	Typ danych	Typ publikacji
Trastuzumab derukstekan – wnioskowana interwencja			
DESTINY-Gastric01 NCT03329690	ClinicalTrials. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01] NCT03329690 [14]	protokół badania klinicznego	protokół
	Daiichi Sankyo. Clinical Study Protocol: A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study Of Ds-8201a In Subjects With HER2-Expressing Advanced Gastric Or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Ds8201-A-J202 Version 1.0, 31 Jul 2017 [15]		

Badanie	Referencja	Typ danych	Typ publikacji
	Shitara K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. New England Journal of Medicine June 18, 2020;382(25):2419-2430. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413 [16]	analiza wstępna	pełnotekstowa
	Yamaguchi K, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01).. JCO 40, 242-242(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.242 [17]	wyniki ostateczne	poster konferencyjny
	Cella D, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus chemotherapy in patients with advanced gastric cancer from the DESTINY-Gastric01 trial.. JCO 39, 4057-4057(2021). Doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4057 [18]	dodatkowe dane o jakości życia	abstrakt konferencyjny
DESTINY-Gastric02 NCT04014075	ClinicalTrials: DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02) NCT04014075 [19]	protokół badania klinicznego	protokół
	EudraCT: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201A) in HER2-Positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen. 2019-001512-34 [20]		
	Van Cutsem E, et al. LBA55 Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen. Annals of Oncology Volume 32, SUPPLEMENT 5, S1332, September 2021 DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2135	analiza wstępna	abstrakt konferencyjny
	Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023;24(7):744-756. doi:10.1016/S1470-2045(23)00215-2 [22]	wyniki ostateczne	pełnotekstowa
Ramucyrumab z paklitakselem – komparator dla leczenia w 2 linii			
RAINBOW NCT01170663	ClinicalTrials: A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma (RAINBOW). NCT01170663 [23]	protokół badania klinicznego	protokół
	Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6 [24]	wyniki ostateczne	pełnotekstowa

Badanie	Referencja	Typ danych	Typ publikacji
	Shitara K, Muro K, Shimada Y, et al. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. <i>Gastric Cancer</i> . 2016;19(3):927-938. doi:10.1007/s10120-015-0559-z [25]	Wyniki końcowe subpopulacji zachodniej	pełnotekstowa
Triflurydyna+typiracyl – komparator dla leczenia w 3 i dalszych liniach			
	ClinicalTrials: Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. NCT02500043 [26]	protokół badania klinicznego	protokół
TAGS NCT02500043	Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in <i>Lancet Oncol</i> . 2018 Dec;19(12):e668. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30843-X]. <i>Lancet Oncol</i> . 2018;19(11):1437-1448. doi:10.1016/S1470-2045(18)30739-3 [27]	wyniki ostateczne	pełnotekstowa

5.2. Dane dodatkowe

W trakcie systematycznego przeszukanie baz danych medycznych zidentyfikowano cztery publikacje (badanie wtórne i trzy badania pierwotne), które choć nie spełniały kryteriów włączenia i nie mogły być uznane za dowody naukowe najwyższej klasy, dostarczyły na tyle istotnych informacji, że ich całkowite pominięcie mogłoby zniekształcić obraz sytuacji dotyczącej postawionego pytania klinicznego. Krótka charakterystyka wszystkich tych publikacji wraz z podaniem powodów, dla których nie zostały włączone do analizy głównej przedstawiono poniżej.

Natomiast szczegółowa charakterystyka oraz wyniki kliniczne, jakie niosą te publikacje zawarto w Rozdziale 9.

5.2.1. Wtórne

Verhoeven, 2023a

Krótkie studium mające na celu porównanie wyników leczenia pacjentów uczestniczących w badaniu DESTINY-Gastric02 z wynikami leczenia pacjentów ramucyrymabem skojarzonym z paklitaksem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*). Po wykonaniu dopasowania wyników skłonności (ang. *propensity score matching*, PSM) między uczestnikami obydwu porównywanych grup i wykluczeniu jednostek znacznie odstających od

reszty, otrzymano jednorodne grupy badanych, które można było porównać ze sobą pod kątem skuteczności otrzymywanego leczenia. Parametrem stanowiącym o powodzeniu w terapii ustanowiono OS.

Publikacja ta, mając wyłącznie formę abstraktu konferencyjnego, nie może być uznana za wiarygodne źródło danych naukowych, nie da się jej też ocenić pod kątem jakości prowadzenia wywodu analitycznego, a także nie spełnia kryteriów włączenia – nie można jej tym samym umieścić w analizie głównej. Jest ona jednak źródłem danych na temat porównania OS u pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją oraz jej głównym (w warunkach polskich) komparatorem. Z tego powodu postanowiono przedstawić publikowane w niej wyniki w formie danych wspierających.

5.2.2. Pierwotne

Shitara, 2024

Badanie typu *expanded access* tzn. takie, które ma na celu zapewnienie dostępu do leku dla uczestników badania klinicznego, które się już zakończyło a lek nie został jeszcze wprowadzony do obrotu. Badanie prowadzono w Japonii, głównie w ośrodkach realizujących uprzednio RCT DESTINY-Gastric01. Włączano do niego pacjentów, którzy spełniali kryteria otrzymania terapii lekiem Enhertu, gdy ten oczekiwał jeszcze na zatwierdzenie przez Japońską Agencję ds. Farmaceutyków i Wyrobów Medycznych (PMDA). Interwencja podawana była w takim samym schemacie, jak w badaniu DESTINY-Gastric01 i objęto nią 64 chorych z GC/GEJC.

Badanie prowadzono od marca do października 2020 roku – zakończyło się w sposób naturalny w momencie zatwierdzenia leku i zapewnienia jego dostępności na japońskim rynku medycznym (pacjenci otrzymujący lek w ramach badania płynnie przeszli na stosowanie go w standardowych warunkach terapeutycznych).

W czasie prowadzenia badania pacjenci byli obserwowani wyłącznie pod kątem występowania u nich zdarzeń niepożądanych w czasie przyjmowania leku.

Badanie to nie zostało włączone do analizy głównej, gdyż jako badanie *expanded access* miało na celu zapewnienie chorym dostępu do leku a nie szczegółową ocenę jego efektywności. Jedynym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa, nie zbierano w nim danych dotyczących długości przeżycia ani PFS. Wyniki tego japońskiego badania zostają

przedstawione w analizie dodatkowej jako dane potwierdzające część dotyczącą bezpieczeństwa analizy głównej.

Shen, 2023a

Publikacja podająca wyniki wstępne (ang. *primary analysis*) z badania DESTINY-Gastric06, badania bliźniaczego do DESTINY-Gastric02, lecz opartego na populacji Chin. Interwencja podawana była w takim samym schemacie, jak w badaniu DESTINY-Gastric02 i objęto nią 95 chorych z GC/GEJC.

Badanie nie zostało włączone do analizy głównej, gdyż do czasu zakończenia niniejszej analizy nie opublikowano żadnych wyników w formie pełnotekstowej. Odnaleziony abstrakt konferencyjny wnosi jednak cenne dane na temat wstępnie ocenionej skuteczności i bezpieczeństwa leku. Mimo niskiej wartości dowodowej postanowiono przedłożyć je w analizie dodatkowej jako dane wspierające.

Henderson¹, 2024a

Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, polegające na utworzeniu trzech grup dyskusyjnych złożonych z pacjentów z GC/GEJC oraz ich opiekunów. Moderatorzy dyskusji prowadzili rozmowy z uczestnikami, których celem było zebranie danych dotyczących niespełnionych potrzeb, napotykanych trudności oraz indywidualnego odbioru i oceny swojego stanu zdrowia, otrzymywanej terapii, związanych z chorobą obciążeń, itp. Dyskusje były szczególnie nakierowane na obawy oraz nadzieje, jakie pacjenci oraz ich opiekunowie mają w związku ze stosowaniem leku trastuzumab derukstekan.

Badanie nie zostało włączone do analizy głównej, gdyż opublikowano je wyłącznie w postaci posteru konferencyjnego, nie odnaleziono jego pełnej wersji. Podaje ono jednak cenne informacje na temat jakości życia a także wskazuje na potrzeby pacjentów chorych na GC/GEJC.

5.3. Badania nieopublikowane

W celu identyfikacji badań pierwotnych zakończonych z dostępnymi wynikami, ale nieopublikowanych przeprowadzono wyszukiwanie badań w dwóch rejestrach badań klinicznych – *ClinicalTrials.gov* oraz *European Clinical Trials Database*. Odnaleziono tylko dwa

¹ Badanie funkcjonuje w medycznych bazach danych pod autorstwem Ghazarian et al., jednak pierwszym autorem podanym na posterze jest Henderson

rekordy spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, które dotyczą badań już opublikowanych i włączonych do analizy głównej (Tabela 6).

Tabela 6. Wyniki wyszukiwania w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* i *European Clinical Trials Database*

Identyfikator NCT/ EudraCT	Status	Typ badania	Nazwa	Cel badania	Interwencja/ Komparator
NCT03329690	Zakończone, dostępne wyniki	RCT, faza 2, otwarte, dwuramienne w schemacie grup równoległych, kontrolowane przez aktywny komparator	DESTINY- Gastric01	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan w populacji HER2-dodatnich pacjentów z nieresekcyjnym, przerzutowym GC lub GEJC, którzy doświadczyli progresji choroby po leczeniu trastuzumabem	Trastuzumab derukstekan <i>versus</i> chemioterapia (paklitaksel lub irynotekan)
NCT04014075 2019-001512-34		Jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy 2	DESTINY- Gastric02		Trastuzumab derukstekan

6. Analiza główna – badanie DESTINY-Gastric01

6.1. Charakterystyka badania

6.1.1. Metodyka

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, DESTINY-Gastric01 (NCT03329690), które prowadzone było w 66 lokalizacjach na terenie Japonii i Korei Południowej [14].

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan (tam pod nazwą DS-8201a) ze stosowaniem chemioterapii wybranej przez lekarza (paklitaksel lub irynotekan). Ocenianą populacją byli pacjenci z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia oparte na platynie, fluoropirymidynie oraz trastuzumabie [14,16]. Większość pacjentów stanowiła kohortę o wysokim² poziomie ekspresji HER2 i ta właśnie kohorta jest źródłem przedstawianych dalej wyników. Dwie niewielkie kohorty o niskim i bardzo niskim poziomie ekspresji HER2 nie są włączone do niniejszej analizy.

Uczestnicy badania byli losowo przydzielani w stosunku 2:1 do grup otrzymujących trastuzumab derukstekan i chemioterapię. Oceniana interwencja podawana była dożylnie w dawce 6,4 mg na kilogram masy ciała, w trzytygodniowych cyklach.

Randomizacja uczestników była stratyfikowana ze względu na region geograficzny (Japonia *versus* Korea Południowa), kondycję pacjenta wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG (PS=0 *versus* PS=1), oraz poziom ekspresji HER2 (IHC 3+ *versus* IHC 2+ łącznie z ISH+).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi uzyskanych wśród pacjentów podczas leczenia (ang. *objective response rate*, ORR), złożony z częściowych i całościowych odpowiedzi (ang. *partial response*, PR oraz *complete response*, CR). Drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), długość trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DoR), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), współczynnik kontroli

² Wynik 3+ w badaniu ICH (lub 2+, jeśli równolegle otrzymano pozytywny wynik w ISH)

choroby (ang. *disease control rate*, DCR), parametry farmakokinetyczne oraz bezpieczeństwo. Szczegółową charakterystykę punktów końcowych przedstawia Załącznik 14.6.

Pacjenci otrzymywali terapię aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności leków³. Szczegółowy plan badania przedstawia Rysunek 1.

Rysunek 1. Plan badania klinicznego DESTINY-Gastric01 [16]



Opracowanie własne, na podstawie Shitara et al. [16]

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); N – liczba uczestników.

Badanie kliniczne DESTINY-Gastric01 było zaprojektowane tak, aby można było z 93% pewnością wykryć różnice w odpowiedzi na leczenie między uczestnikami grupy otrzymującej badaną interwencję oraz komparator, z obustronnym poziomem pewności 0,05.

Pierwotna (wstępna) analiza dla wskaźników ORR i OS miały miejsce po zakończeniu oceny guza u wszystkich uczestników po około 24 tygodniach lub po zakończeniu badania. Ten pierwotny punkt odcięcia nastąpił 8 listopada 2019 roku, a badanie było wówczas zaawansowane w 54% (ang. *trial maturity*). W tym czasie jeszcze 22% uczestników z ramienia interwencji oraz 5% uczestników z ramienia komparatora wciąż otrzymywało leczenie. Wyniki wstępne (na ten moment) raportuje publikacja Shitara, 2020.

Końcowa analiza OS została zaplanowana wtedy, gdy nastąpi około 133 zdarzeń śmiertelnych w grupie analizowanych pacjentów (w tzw. *primary kohort*, czyli grupie pacjentów o wysokiej i bardzo wysokiej ekspresji HER2, której to właśnie grupy wyniki stanowią źródło danych do niniejszej analizy). Nastąpiło to 3 czerwca 2020, przy *trial maturity* 71,1%. Wyniki otrzymane w tym punkcie, czyli analizę końcową badania raportuje publikacja Yamaguchi, 2022.

Dokładną metodykę badania DESTINY-Gastric01 przedstawia Tabela 7.

³ Ewentualnie wycofania zgody pacjenta na udział, wycofania przez lekarza, ciąży lub śmierci [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]

Tabela 7. Metodyka badania DESTINY-Gastric01 [14,15,16,17]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania, akronim	DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)
Publikacje	<u>Publikacje główne</u> : Shitara, 2020 (analiza wstępna); Yamaguchi, 2022 (analiza końcowa) <u>Pozostałe publikacje</u> : ClinicalTrials NCT03329690; Daiichi Sankyo. Clinical Study Protocol, 2017; Cella, 2021
Cel badania	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan (tam pod nazwą DS-8201a) ze stosowaniem leczenia wybranego przez lekarzy (chemioterapia) w populacji HER2-dodatnich pacjentów z zaawansowanym GEJC lub GC
Sponsor	Daiichi Sankyo
Liczba ośrodków, lokalizacja	66 lokalizacji (48 na terenie Japonii i 18 w Korei Południowej)
Typ badania	RCT, faza 2, dwuramienne w schemacie grup równoległych, kontrolowane przez aktywny komparator, otwarte
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Randomizacja	Randomizacja 2:1 (interwencja <i>versus</i> komparator) stratyfikowana w zależności od regionu geograficznego, statusu ECOG oraz poziomowi ekspresji HER2
Zaślepienie	Brak
Populacja	Pacjenci z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia oparte na platynie, fluoropirymidynie oraz trastuzumabie
Porównanie/ramiona badania	Interwencja : T-DXd (6,4 mg/kg masy ciała, i.v. co trzy tygodnie), N=125 Komparator : Chemioterapia (irynotekan: 150 mg/m ² powierzchni ciała, i.v. co dwa tygodnie, n=55; paklitaksel: 80 mg/m ² powierzchni ciała, i.v. co tydzień, n=7)
Liczba randomizowanych pacjentów	187
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> w punkcie końcowym ORR
Punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowe</u> : ORR <u>Drugorzędowe</u> : PFS, OS, DoR, DCR, TTF, TEAEs
Okres badania/ obserwacji	listopad 2017 – maj 2019 randomizacja, <i>cut off date</i> analizy pierwotnej: 8 listopada 2019; <i>cut-off date</i> analizy końcowej: 3 czerwca 2020
Utrata pacjentów	Ramię T-DXd: - Progresja choroby n=88 (70,4%) - Zdarzenia niepożądane n=22 (17,6%) - Wycofanie zgody na udział n=2 (1,6%) - Śmierć pacjenta n=2 (1,6%) - Decyzja lekarza n=1 (0,8%) SUMA: n=115 (92,0%) Ramię chemioterapii: - Progresja choroby n=55 (88,7%) - Zdarzenia niepożądane n=4 (6,5%) - Wycofanie zgody na udział n=3 (4,8%) SUMA: n=62 (100%)

Parametr	Charakterystyka
Analiza wyników	Analiza ORR i DCR prowadzona w populacji uczestników, którzy odpowiedzieli na leczenia (ang. <i>response evaluable set</i> , RES), pozostałe punkty końcowe oceniane w całej populacji uczestników badania (ang. <i>full analysis set</i> , FAS) w podziale na ramiona badania oraz na podgrupy pacjentów. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek leku.

DCR – współczynnik kontroli choroby; DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; FAS – cała populacja uczestników (ang. *full analysis set*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); i.v – dożylnie (łac. *intravenosa*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RCT – randomizowane badania kliniczne (ang. *randomised controlled trials*); RES - populacja uczestników, którzy odpowiedzieli na leczenia (ang. *response evaluable set*, RES); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); TTF – czas do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu (ang. *time to treatment failure*).

Badanie w ocenie wiarygodności wykonanej za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* RoB 2 wykazało niskie ryzyko błędu systematycznego. Pewne zastrzeżenia budzi tylko fakt, że uczestnicy badania oraz personel badawczy byli informowani o rodzaju podawanej interwencji, gdyż badanie było prowadzone w formie otwartej, niemaskowanej. Fakt ten mógł w pewnym stopniu wpływać na raportowanie działań niepożądanych (Załącznik 14.5.2, Tabela 68).

Kryteria włączenia i wykluczenia

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym, zaawansowanym, nieoperacyjnym GC lub GEJC, leczeni uprzednio co najmniej dwoma schematami chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, platynę i trastuzumab.

Czynnikami uniemożliwiającymi włączenie do badania były m. in. zły stan ogólny, nieopanowane objawy toksyczności poprzedniej chemioterapii oraz wcześniejsze stosowanie inhibitorów topoizomerazy I w formie koniugatu lek-przeciwciężła (Tabela 8).

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu DESTINY-Gastric01 [15]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
- Wiek ≥ 20 lat - Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub GEJ - Wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma schematami chemioterapii, które musiały obejmować fluoropirymidynę, platynę i trastuzumab, a po których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja ostatniego schematu	- Historia zawału mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją, objawowa niewydolność serca, wydłużenie QTcF do > 470 ms u kobiet lub > 450 ms u mężczyzn - Aktualnie aktywna lub historia przebiecia niezakaźnej choroby śródmiąższowej płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>, ILD) lub zapalenia płuc wymagającego stosowania steroidów - Aktualny wysięk opłucnowy, wodobrzusze lub wysięk osierdziowy wymagający drenażu, zespolenia otrzewnowego lub CART - Zakażenie wymagające dożylnego wstrzyknięcia antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwciał

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
- Zgoda na dostarczenie próbki tkanki w celu potwierdzenia statusu HER2 - Stan sprawności ECOG ≤ 1 - Stan choroby dający się ocenić przez badacza (RECIST 1.1) - Odpowiednia funkcja narządów od co najmniej 2 tyg. przed rejestracją - Frakcja wyrzutowa serca nie mniejsza niż 50% od co najmniej 28 dni przed rejestracją - U kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym konieczna była zgoda na stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji - Zdolność do wydania świadomej zgody na udział w badaniu	- Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C oraz HIV - Klinicznie istotna według opinii badacza choroba rogówki - Wcześniejsze leczenie ADC, które składało się z pochodnej eksatekanu, będącej inhibitorem topoizomerazy I - Nieopanowane objawy toksyczności z poprzedniej terapii przeciwnowotworowej - Aktualna biegunka (wodnisty stolec), niedrożność jelit, żółtaczką lub porażenie jelit - Współistniejące schorzenie, które zdaniem badacza zwiększa ryzyko toksyczności - Znana nadwrażliwość na substancje lecznicze lub nieaktywne składniki produktu leczniczego - Historia ciężkich reakcji nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne - Pierwotne nowotwory złośliwe inne niż żołądkowe lub GEJC w ciągu 3 lat - Karmienie piersią

ADC - koniugat przeciwciała z lekiem (ang. *antibody-drug conjugate*); CART – terapia komórkowa oparta na genetycznie modyfikowanych limfocytach (ang. *chimeric antigen receptor therapy*); ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*); QTcF - zapis elektrokardiograficzny od początku załamka Q do końca załamka T, skorygowany według formuły Federicia.

6.1.2. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Uczestnikami badania byli mieszkańcy Japonii i Korei Południowej, wśród których 87% miało diagnozę GC a 13% GEJC. Wszyscy wykazywali wysoki poziom ekspresji HER2 oraz otrzymywali w poprzednich liniach leczenia trastuzumab lub jego biosimilary.

Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce kliniczno-demograficznej pacjentów pomiędzy badanymi grupami (Tabela 9).

Tabela 9. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów [16]

Charakterystyka		Trastuzumab derukstekan (N=125)	Chemioterapia (N=62)
Wiek	mediana lat (zakres)	65 (34-82)	66 (28-82)
Płeć żeńska, %N		30 (24)	15 (24)
Region geograficzny	Japonia, n (%N)	99 (79)	50 (81)
	Korea Południowa, n (%N)	26 (21)	12 (19)
Diagnoza wstępna	GC, n (%N)	108 (86)	55 (89)
	GEJC, n (%N)	17 (14)	7 (11)
Status ECOG, n (%N)	0	62 (50)	30 (48)
	1	63 (50)	32 (52)
Liczba miejsc przerzutów, n (%N)	1 lub 2	152 (61,8)	141 (57,3)
	≥ 3	94 (38,2)	105 (42,7)
Suma wymiarów mierzalnych guzów, n (%N)	<5 cm	63 (50)	26 (42)
	≥ 5 cm do < 10 cm	34 (27)	22 (35)
	≥ 10 cm	22 (18)	8 (13)

Charakterystyka		Trastuzumab derukstekan (N=125)	Chemioterapia (N=62)
	brak danych	6 (5)	6 (10)
Podtyp histologiczny, n (%N)	jelitowy	89 (71)	38 (61)
	rozlany	28 (22)	18 (29)
	inne	8 (6)	6 (10)
Poziom ekspresji HER2, n (%N)	IHC 3+	96 (77)	47 (76)
	IHC 2+ oraz ISH+	29 (23)	15 (24)
Liczba poprzednich terapii systemowych, n (%N)	2	66 (53)	38 (61)
	3	34 (27)	18 (29)
	4 i więcej	25 (20)	6 (10)
Poprzednie terapie, n (%N)	trastuzumab	125 (100)	62 (100)
	taksany	105 (84)	55 (89)
	ramucyrumab	94 (75)	41 (66)
	irynotekan lub inny inhibitor topoizomerazy I	8 (6)	5 (8)
	Immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych (ICIs)	44 (35)	17 (27)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); ICI - immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*); ISH – hybrydyzacja *in situ* (ang. *in situ hybridization*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów.

6.1.3. Charakterystyka interwencji

Badanie DESTINY-Gastric01 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo podawanego dożylnie trastuzumabu derukstekanu. Kontrolowane było przez aktywny komparator w postaci chemioterapii wybranej przez lekarza (irynotekan lub paklitaksel). Dawkowanie i sposób podania wymienionych substancji zawiera Tabela 10.

Tabela 10. Charakterystyka interwencji w badaniu DESTINY-Gastric01 [15]

Badanie	Ramię	Podawany lek	Dawkowanie	Postać	Podawanie
DESTINY-Gastric01	Interwencja	Trastuzumab derukstekan	6,4 mg/kg masy ciała dozwolone dwa poziomy redukcji dawki: 5,4 mg oraz 4,4 mg	Roztwór do infuzji	i.v. co trzy tygodnie dozwolone odłożenie podania dawki o maksymalnie 28 dni
	Komparator	Irynotekan w monoterapii	150 mg/m ² powierzchni ciała dozwolone dwa poziomy redukcji dawki: 120 mg oraz 100 mg		i.v. co dwa tygodnie dozwolone odłożenie podania dawki o maksymalnie 49 dni od ostatniego podania
		Paklitaksel w monoterapii	80 mg/m ² powierzchni ciała dozwolony jeden poziom redukcji dawki: 60 mg		i.v. co tydzień

Badanie	Ramię	Podawany lek	Dawkowanie	Postać	Podawanie
					dozwolone odłożenie podania dawki o maksymalnie 49 dni od ostatniego podania

i.v – dożylnie (łac *intravenosa*)

6.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności w badaniu DESTINY-Gastric01 przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację, zgodnie z zasadą intencji leczenia (ang. *intention-to-treat*, ITT).

Skuteczność kliniczna oceniana była w dwóch punktach odcięcia: 8 listopada 2019 wykonano analizę wstępną, której wyniki raportuje publikacja Shitara, 2020. Drugi punkt odcięcia ustanowiono na 3 czerwca 2020 a wyniki otrzymane w tym punkcie, czyli analizę końcową badania, raportuje publikacja Yamaguchi, 2022.

Mediany czasów obserwacji pacjentów (ang. *median survival follow-up*) w obydwu punktach odcięcia przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Mediany czasów obserwacji pacjentów w badaniu DESTINY-Gastric01 [17]

Badanie	Punkt odcięcia	Mediana czasu obserwacji, mies.
DESTINY-Gastric01	Analiza wstępna	12,3
	Analiza końcowa	18,5

6.2.1. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Pacjenci leczeni lekiem trastuzumab derukstekan prezentowali istotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (całkowitych lub częściowych), potwierdzony przez niezależną, centralną komisję badawczą, niż ich odpowiednicy otrzymujący chemioterapię (Tabela 12).

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie wśród uczestników badania DESTINY-Gastric01 [16,17]

Parametr		T-DXd, N=119 ^a		Chemioterapia, N=56 ^a	
		Analiza wstępna	Analiza końcowa ^b	Analiza wstępna	Analiza końcowa ^b
ORR (pełna lub częściowa odpowiedź na leczenie)	n	61	61	8	8
	%N (95%CI)	51 (42-61) ^c	51,3 (41,9 - 60,5) ^c	14 (6-26) ^c	14,3 (6,4 - 26,2) ^c

Parametr		T-DXd, N=119 ^a		Chemioterapia, N=56 ^a	
		Analiza wstępna	Analiza końcowa ^b	Analiza wstępna	Analiza końcowa ^b
BRR	Pełna odpowiedź	11 (9)	11 (9,2)	0	0
	Częściowa odpowiedź	50 (42)	50 (42,0)	8 (14)	8 (14,3)
	Choroba stabilna	42 (35)	42 (35,3)	27 (48)	27 (48,2)
	Choroba postępująca	14 (12)	14 (11,8)	17 (30)	17 (30,4)
	Nieemożliwe do oceny	2 (2)	2 (1,7)	4 (7)	4 (7,1)
ORR wciąż utrzymujące się po ≥4 tyg.	n	51	50	7	7
	%N (95%CI)	43 (34 – 52)	42,0 (33,0 – 51,4)	12 (5 – 24)	12,5 (5,2 – 24,1)
BRR wciąż utrzymujące się po ≥4 tyg., n (%N)	Pełna odpowiedź	10 (8)	10 (8,4)	0	0
	Częściowa odpowiedź	41 (34)	40 (33,6)	7 (12)	7 (12,5)
	Choroba stabilna	51 (43)	52 (43,7)	28 (50)	28 (50,0)
	Choroba postępująca	14 (12)	14 (11,8)	17 (30)	17 (30,4)
	Nieemożliwe do oceny	3 (3)	3 (2,5)	4 (7)	4 (7,1)
DCR - pacjenci odpowiadający na leczenie oraz mający chorobę stabilną	n	102	102	35	35
	%N (95%CI)	86 (78 – 91)	85,7 (78,1 – 91,5)	62 (49 – 75)	62,5 (48,5 – 75,1)
DoR - czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, mediana w miesiącach (95%CI)		11,3 (5,6 – NE)	12,5 (5,6 – NE)	3,9 (3,0 – 4,9)	3,9 (3,0 – 4,9)
TtR – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, mediana w miesiącach (95%CI)		bd	1,5 (1,4 – 1,7)	bd	1,6 (1,3 – 1,7)

^a analiza obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz mieli zmiany nowotworowe, które mogły podlegać obiektywnym pomiarom;

^b wyniki potwierdzone przez niezależną komisję centralną;

^c p<0,0001.

bd – brak danych.

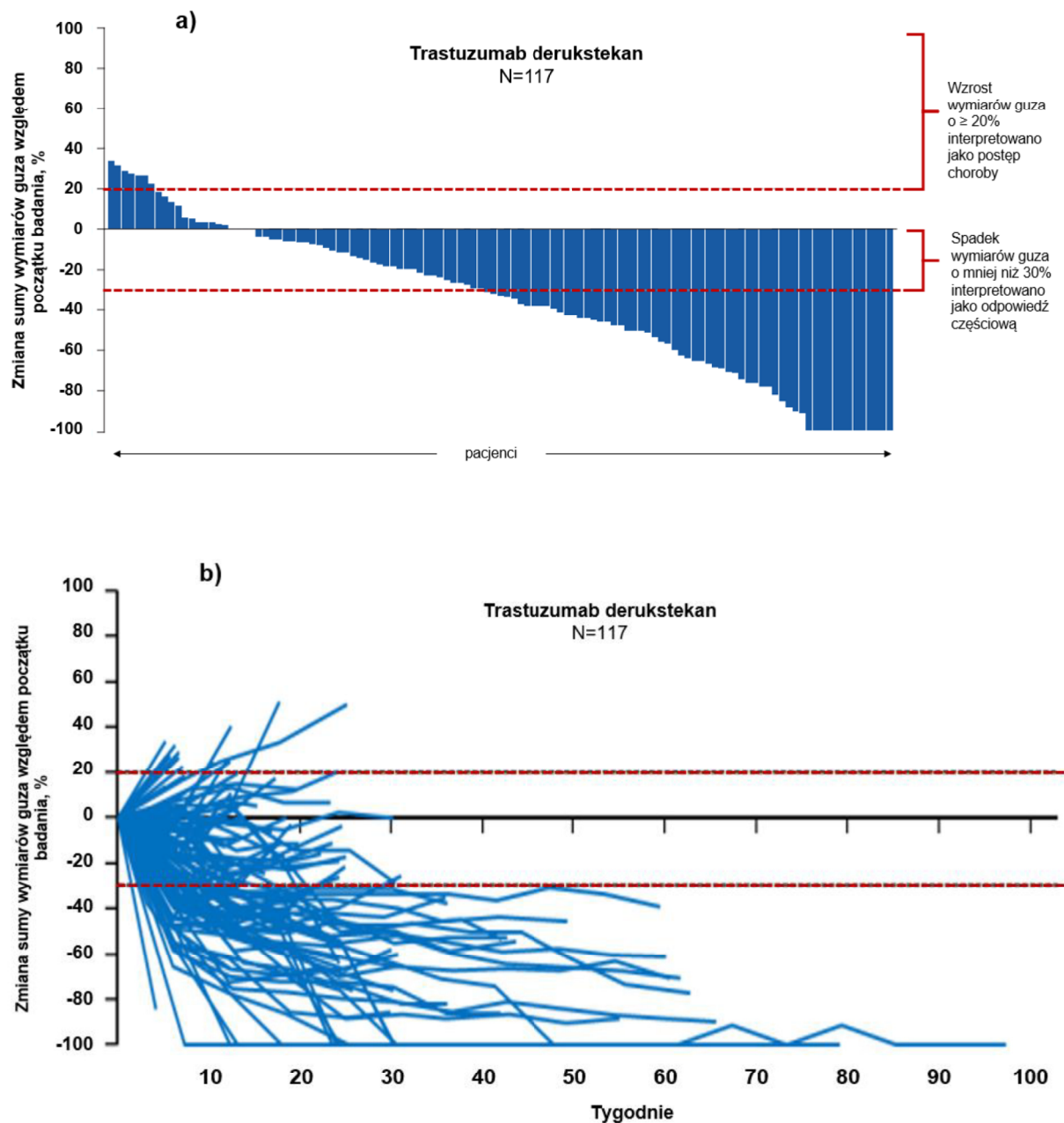
BRR – wskaźnik najlepszej odpowiedzi (ang. *best response rate*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów w badaniu; NE – nieemożliwe do oceny (ang. *non-evaluable*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); T-DXd – trastuzumab derukstekan; TtR – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*).

Aż 51,3% pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie, w porównaniu z nieco ponad 14% pacjentów otrzymujących chemioterapię. Różnica, jaka wystąpiła między uczestnikami obydwu ramion była istotna statystycznie.

Po upływie co najmniej 4 tygodni, obiektywna odpowiedź na leczenie nadal utrzymywała się u 42% chorych otrzymujących T-DXd (u 10 osób była to odpowiedź całkowita) oraz u 12% chorych z ramienia komparatora (tu żaden pacjent nie przejawiał odpowiedzi całkowitej, ani na początku jej uzyskania, ani po upływie czterech tygodni).

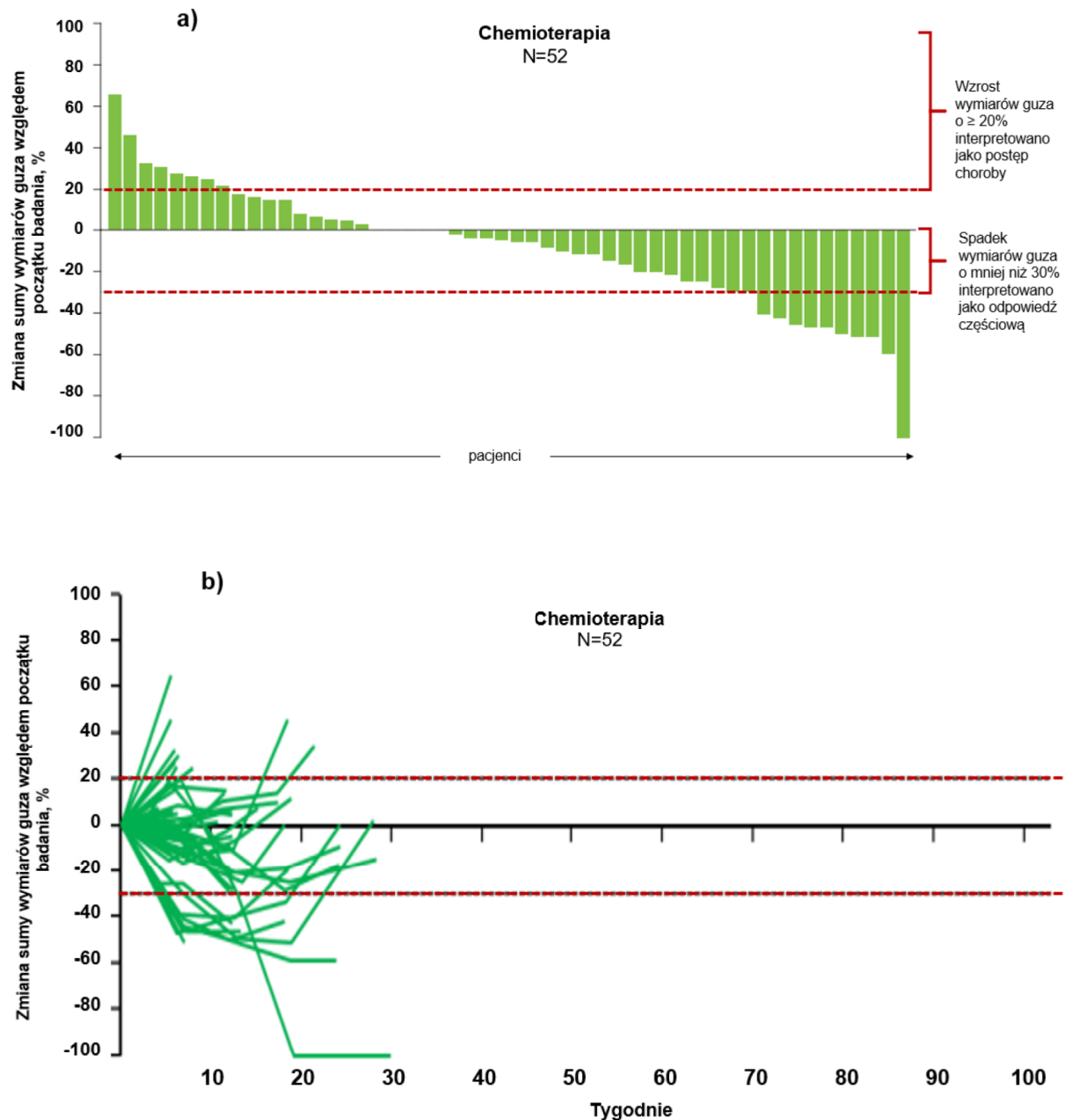
U ponad 80% pacjentów stosujących trastuzumab derukstekan doszło w trakcie badania DESTINY-Gastric01 do redukcji rozmiarów guzów nowotworowych [31] (Rysunek 2).

Rysunek 2. Zmiany wymiarów guzów nowotworowych u pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan zobrazowane w postaci wykresów kaskadowych (a) i typu *spider plot* (b) [16,17]



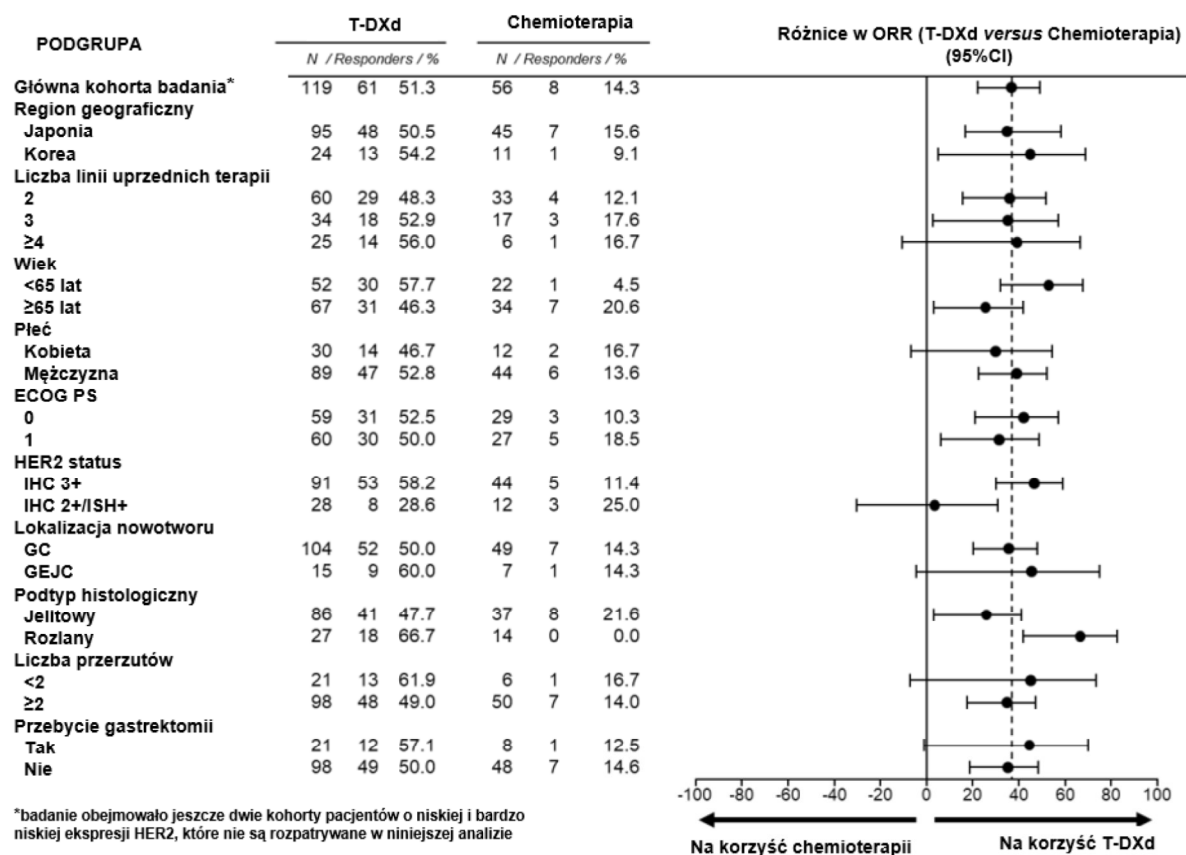
Wśród pacjentów otrzymujących w badaniu DESTINY-Gastric01 chemioterapię, tylko około połowa doświadczyła redukcji rozmiarów zmian nowotworowych [31] (Rysunek 3).

Rysunek 3. Zmiany wymiarów guzów nowotworowych u pacjentów przyjmujących chemioterapię zobrazowane w postaci wykresów kaskadowych (a) i typu *spider plot* (b) [16,17]



Wyniki ORR uzyskane w analizie pierwotnej porównywano również w podgrupach pacjentów, biorąc pod uwagę takie parametry jak wiek, płeć, status ECOG i inne. Okazało się, że bez względu na charakterystykę wyjściową pacjentów, wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie uzyskiwano wśród chorych leczonych lekiem trastuzumab derukstekan, choć w kilku przypadkach wyniki nie osiągały poziomu istotności statystycznej (Rysunek 4).

Rysunek 4. Zestawienie wyników ORR uzyskanych w podgrupach pacjentów, analiza wstępna [16]



CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*); ISH – hybrydyzacja *in situ* (ang. *in situ hybridization*); N – liczba wszystkich pacjentów; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

6.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego różniła się pomiędzy ramionami badania (na korzyść interwencji) i była to różnica istotna statystycznie. W drugim punkcie odcięcia, w czasie wykonywania analizy końcowej, mediana przeżycia całkowitego wśród uczestników ramienia interwencji była o 3,6 miesiąca dłuższa niż wśród uczestników ramienia komparatora (Tabela 13). Z przedstawionych obliczeń wynika, że trastuzumab derukstekan obniża ryzyko zgonu o 40% w porównaniu z chemioterapią (HR=0,60).

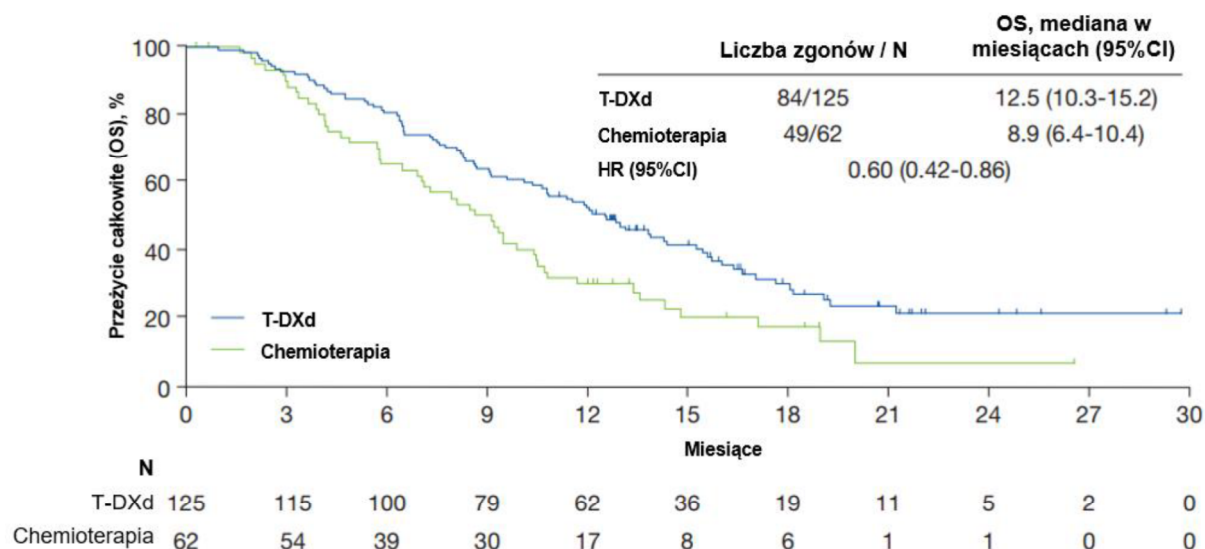
Tabela 13. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu DESTINY-Gastric01 [16,17]

Punkt odcięcia		Parametr	T-DXd	Chemioterapia	HR	<i>p-value</i>
Analiza wstępna	Mediana OS, mies. (95%CI)		12,5	8,4	0,59 (0,39 – 0,88)	p = 0,01
	Liczba zmarłych uczestników, n (%N)		62 (50)	39 (63)	NA	NA
	Szacowane OS, %	Po 6 mies.	80	66	NA	NA
		Po 12 mies.	52	29	NA	NA
Analiza końcowa	Mediana OS, mies. (95%CI)		12,5 (10,3 – 15,2)	8,9 (6,4 – 10,4)	0,60 (0,42 – 0,86)	p = 0,01

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Wyniki przeżywalności pacjentów z ramion przyjmujących trastuzumab derukstekan oraz chemioterapię prezentuje Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wnioskowanej interwencji jest wyraźnie mniej nachylona, niż krzywa komparatora.

Rysunek 5. Graficzne przedstawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu DESTINY-Gastric01 [17]

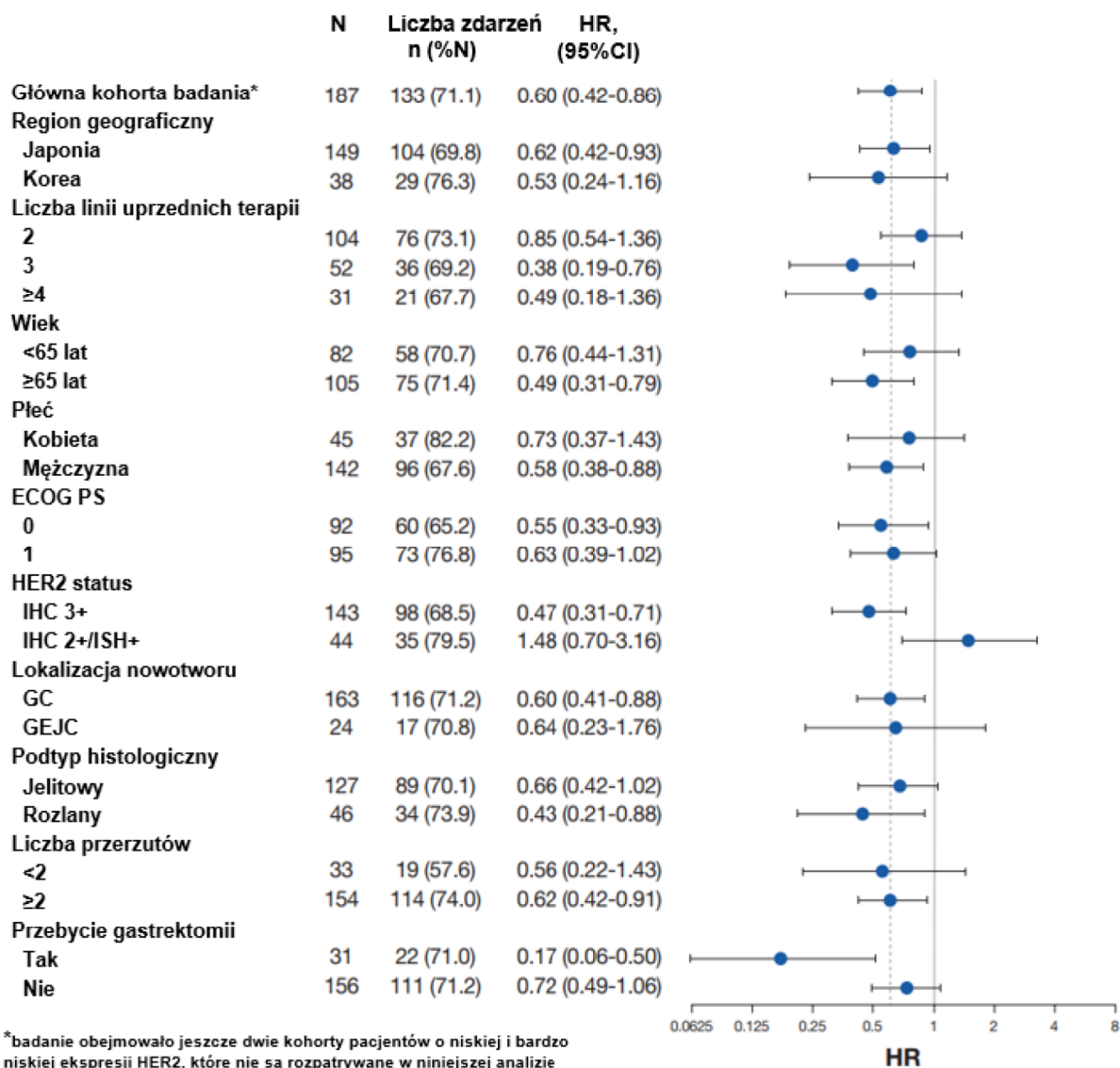


CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Wyniki OS uzyskane w analizie końcowej porównywano również w wybranych podgrupach pacjentów. Okazało się, że niemal we wszystkich subpopulacjach, wyższe przeżycie całkowite

obserwowane jest wśród chorych leczonych trastuzumabem derukstekanem (choć nie wszystkie wyniki osiągnęły poziom istotności statystycznej). Szczegóły przedstawia Rysunek 6.

Rysunek 6. Zestawienie wyników OS uzyskanych w podgrupach pacjentów, analiza końcowa [17]



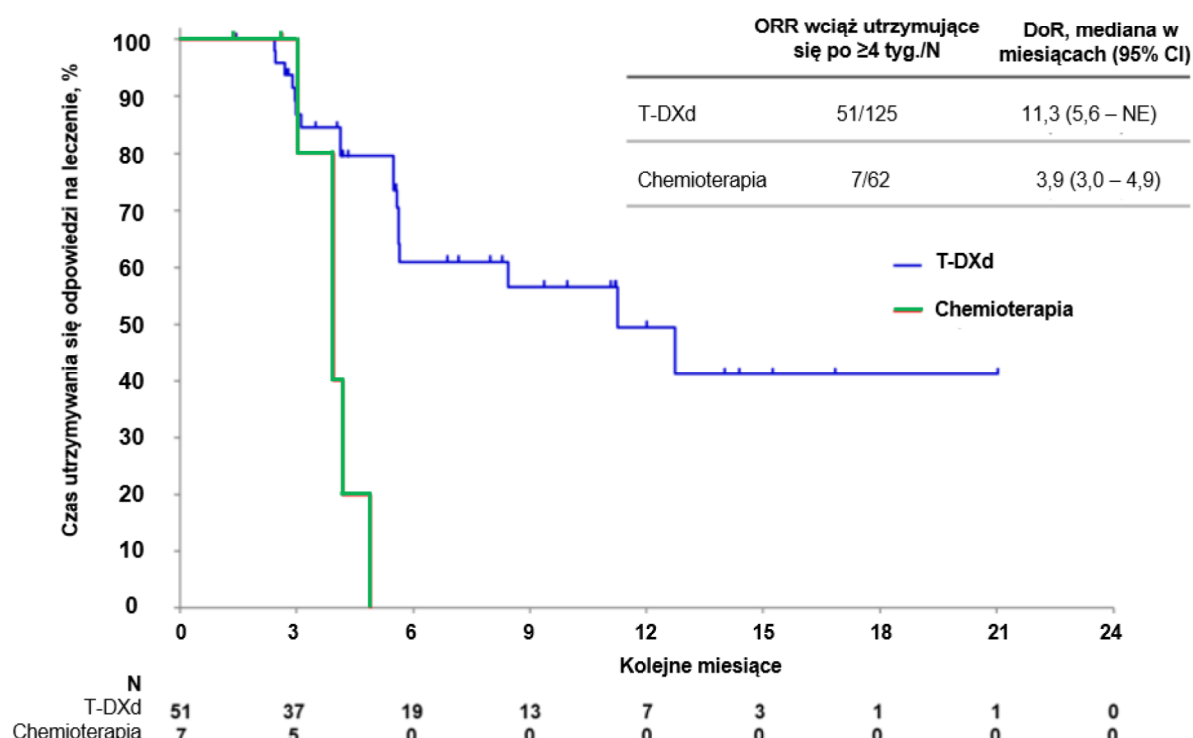
CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG PS – *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*); ISH – hybrydyzacja *in situ* (ang. *in situ hybridization*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

6.2.3. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (DoR)

Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. czas w jakim udało się utrzymać u pacjenta odpowiedź na leczenia, zanim doszło do progresji. Czas ten był obiektywnie

potwierdzany przed niezależną komisją centralną w oparciu o kryteria RECIST 1.1. Rysunek obrazujący wynik analizy wstępnej dotyczący pacjentów, u których udało się po czterech tygodniach od zaobserwowania odpowiedzi na leczenie potwierdzić, że nadal jest ona obecna, znajduje się poniżej.

Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg niezależnej komisji centralnej, analiza wstępna [16]



CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DoR - długość trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); N - liczba wszystkich pacjentów; NE- niemożliwe do oceny (ang. *not evaluable*); ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); T-DXd - trastuzumab derukstekan.

Wyniki otrzymane w analizie końcowej są jeszcze korzystniejsze dla pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan: mediana utrzymania odpowiedzi na leczenie wynosi w ich grupie 12,5 mies. Szczegóły podaje Tabela 14.

Tabela 14. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [16,17]

Parametr	T-DXd, N=119		Chemioterapia, N=56	
	Analiza wstępna	Analiza końcowa	Analiza wstępna	Analiza końcowa
DoR - czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, mediana w miesiącach (95%CI)	11,3 (5,6 – NE)	12,5 (5,6 – NE)	3,9 (3,0 – 4,9)	3,9 (3,0 – 4,9)

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DoR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); N- liczba pacjentów w badaniu; NE - niemożliwe do oceny (ang. *non-evaluable*); T-DXd - trastuzumab derukstekan.

Mediana długości utrzymywania się odpowiedzi na leczenie była w momencie analizy końcowej ponad trzykrotnie dłuższa u pacjentów podlegających leczeniu trastuzumabem derukstekanem niż u ich odpowiedników otrzymujących chemioterapię (12,5 mies. *versus* 3,9 mies.).

6.2.4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana długości przeżycia bez progresji choroby różniła się pomiędzy ramionami badania na korzyść interwencji i była to różnica istotna statystycznie. W drugim punkcie odcięcia, w czasie wykonywania analizy końcowej, mediana PFS wśród uczestników ramienia interwencji była o 2,1 miesiąca dłuższa niż wśród uczestników ramienia komparatora (Tabela 15). Zgodnie z wynikami badania DG01 trastuzumab derukstekan obniża ryzyko wystąpienia progresji choroby o 53% w porównaniu z chemioterapią (HR=0,47).

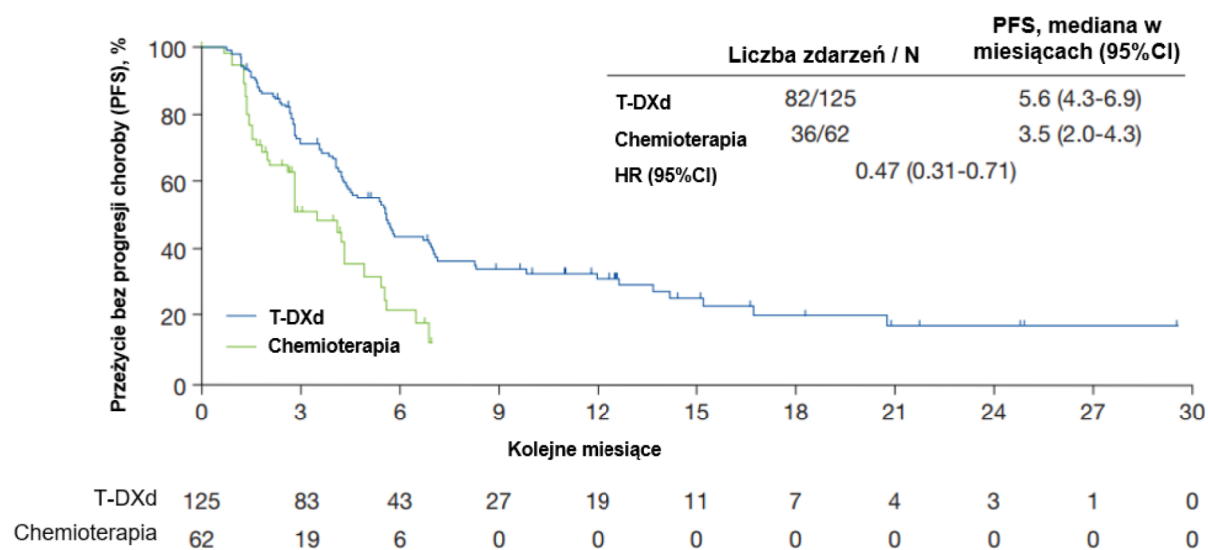
Tabela 15. Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu DESTINY-Gastric01 [16,17]

Punkt odcięcia	Parametr		T-DXd	Chemioterapia	HR	p-value
Analiza wstępna	Mediana PFS, mies. (95%CI)		5,6 (4,3 – 6,9)	3,5 (2,0 – 4,3)	0,47 (0,31 – 0,71)	<0,05
	Szacowane PFS, %	Po 6 mies.	43	21	NA	NA
		Po 12 mies.	30	0	NA	NA
	Liczba pacjentów z progresją choroby oraz zgonów, wg niezależnej komisji centralnej, n (%N)		73 (58)	36 (58)	NA	NA
Analiza końcowa	Mediana PFS, mies. (95%CI)		5,6 (4,3 – 6,9)	3,5 (2,0 – 4,3)	0,47 (0,31 – 0,71)	<0,05

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Wyniki dotyczące przeżywalności pacjentów bez progresji choroby prezentuje Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS pacjentów leczonych lekiem trastuzumab derukstekan jest wyraźnie mniej nachylona, niż krzywa PFS pacjentów leczonych chemioterapią.

Rysunek 8. Graficzne przedstawienie wyników dotyczących mediany czasu przeżycia bez progresji choroby w badaniu DESTINY-Gastric01 [17]



Mediana czasu przeżycia pacjentów bez progresji choroby była niemal dwukrotnie dłuższa u pacjentów podlegających leczeniu trastuzumabem derukstekanem niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię (5,6 mies. *versus* 3,5 mies.).

6.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo w postaci liczby wystąpień zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs) oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Ich nasilenie oceniano według kryteriów terminologicznych dotyczące zdarzeń niepożądanych ustalonych przez *National Cancer Institute* (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) w wersji 4.03 [15]. Częstotliwość występowania poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów zgrupowanych w poszczególnych ramionach RCT DESTINY-Gastric01 przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Poziom bezpieczeństwa wśród uczestników badania DESTINY-Gastric01 [16,17]

Typ zdarzenia niepożądanego, n (%N)	T-DXd, N=125		Chemioterapia, N=62	
	Analiza wstępna, n (%N)	Analiza końcowa, n (%N)	Analiza wstępna, n (%N)	Analiza końcowa, n (%N)
TEAE	125 (100,0)	125 (100,0)	61 (98,4)	61 (98,4)
TEAE spowodowane przyjęciem leku	122 (97,6)	bd	56 (90,3)	bd
TEAE ≥3 stopnia	107 (85,6)	(85,6)	35 (56,5)	(56,5)

Typ zdarzenia niepożądanego, n (%N)	T-DXd, N=125		Chemioterapia, N=62	
	Analiza wstępna, n (%N)	Analiza końcowa, n (%N)	Analiza wstępna, n (%N)	Analiza końcowa, n (%N)
TEAE ≥ 3 stopnia spowodowane przyjęciem leku	94 (75,2)	bd	27 (43,5)	bd
Poważne ⁴ TEAEs	55 (44,0)	bd	15 (24,2)	bd
Poważne TEAEs spowodowane przyjęciem leku	27 (21,6)	bd	5 (8,1)	bd
TEAEs prowadzące do przerwania terapii	19 (15,2)	(17,6)	4 (6,5)	(6,5)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do przerwania terapii	12 (9,6)	bd	3 (4,8)	bd
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	40 (32,0)	(32,0)	21 (33,9)	(33,9)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do redukcji dawki	38 (30,4)	bd	21 (33,9)	bd
TEAEs prowadzące do przerwy w przyjmowaniu leku	78 (62,4)	(63,2)	23 (37,1)	(37,1)
TEAEs spowodowane lekiem, prowadzące do przerwy w jego przyjmowaniu	64 (51,2)	bd	19 (30,6)	bd
TEAEs prowadzące do zgonu pacjenta	8 (6,4)	0	2 (3,2)	0
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do zgonu pacjenta	1 ^a (0,8)	1 ^a (0,8)	0	0

^azapalenie płuc (ang. *pneumonia*), non-ILD;

bd – brak danych;

ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia dotknęły wszystkich (100%) uczestników otrzymujących trastuzumab derukstekan oraz prawie wszystkich (98,4%) leczonych chemioterapią. Konieczność redukcji dawki spowodowana nasileniem zdarzeń niepożądanych po przyjęciu leku występowała u obydwu grup z podobną częstotliwością (około co trzeci pacjent wymagał redukcji dawki), jednak wśród chorych z ramienia interwencji niemal dwukrotnie częściej dochodziło do przerw w podawaniu leku niż miało to miejsce w grupie otrzymującej chemioterapię (63% *versus* 37%). W badaniu wystąpił jeden zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi wywołanymi przyjęciem wnioskowanej interwencji (zapalenie płuc

⁴ Autorzy publikacji podają zarówno ilość AEs ≥ 3 stopnia jak i poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious*). Są to dwie różne klasyfikacje, oparte o inne kryteria: AEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE mają silny wpływ na funkcjonowanie pacjenta, lecz nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia; *Serious* AEs jest zdefiniowane w wytycznych Międzynarodowej Rady Harmonizacji (ICH) jako nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce powoduje śmierć, zagraża życiu lub wymaga hospitalizacji szpitalnej.

AE ≥ 3 stopnia koncentruje się na powadze zdarzenia i jego wpływie na codzienne czynności, podczas gdy SAE definiuje się na podstawie jego istotnego wpływu na zdrowie lub samopoczucie pacjenta, w tym w sytuacjach zagrażających życiu

nie będące chorobą śródmiąższową płuc, tzw. non-ILD). Nie zanotowano zgonów, których bezpośrednią przyczyną byłoby przyjęcie chemioterapii [16,17].

W analizie wstępnej najczęściej obserwowanymi u uczestników obydwu ramion badania zdarzeniami niepożądanymi były mdłości, zmniejszony apetyt oraz spadek liczby neutrofili (leukopenia). Zdarzenia niepożądane czwartego stopnia, czyli zagrażające życiu, wymagające pilnych interwencji medycznych obserwowane były zarówno u pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan (spadek liczby neutrofili, płytek krwi i limfocytów) oraz u pacjentów leczonych chemioterapią (jw., dodatkowo anemia i spadek liczby białych krwinek). Szczegółowy rozkład występowania zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia oraz konkretnie stopnia trzeciego (poważne) i czwartego (bardzo poważne, zagrażające życiu) w momencie pierwszego punktu odcięcia przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane u co najmniej 10% uczestników badania DESTINY-Gastric01, analiza pierwotna [16]

Zdarzenie	T-DXd, N=125			Chemioterapia, N=62		
	Dowolny stopień	3 stopień	4 stopień	Dowolny stopień	3 stopień	4 stopień
Mdłości, n(%N)	79 (63,2)	6 (4,8)	0	29 (46,8)	1 (1,6)	0
Spadek liczby neutrofili, n(%N)	79 (63,2)	48 (38,4)	16 (12,8)	22 (35,5)	10 (16,1)	5 (8,1)
Zmniejszony apetyt, n(%N)	75 (60,0)	21 (16,8)	0	28 (45,2)	8 (12,9)	0
Anemia, n(%N)	72 (57,6)	47 (37,6)	0	19 (30,6)	13 (21,0)	1 (1,6)
Spadek liczby płytek krwi, n(%N)	49 (39,2)	12 (9,6)	2 (1,6)	4 (6,5)	1 (1,6)	1 (1,6)
Spadek liczby białych krwinek, n(%N)	47 (37,6)	26 (20,8)	0	22 (35,5)	5 (8,1)	2 (3,2)
Złe samopoczucie, n(%N)	43 (34,4)	1 (0,8)	0	10 (16,1)	0	0
Biegunka, n(%N)	40 (32,0)	3 (2,4)	0	20 (32,3)	1 (1,6)	0
Wymioty, n(%N)	33 (26,4)	0	0	5 (8,1)	0	0
Zaparcia, n(%N)	30 (24,0)	0	0	14 (22,6)	0	0
Gorączka, n(%N)	30 (24,0)	0	0	10 (16,1)	0	0
Utrata włosów, n(%N)	28 (22,4)	0	0	9 (14,5)	0	0
Zmęczenie, n(%N)	27 (21,6)	9 (7,2)	0	15 (24,2)	2 (3,2)	0
Spadek liczby limfocytów, n(%N)	27 (21,6)	8 (6,4)	6 (4,8)	2 (3,2)	0	1 (1,6)
Hipoalbuminemia, n(%N)	18 (14,4)	4 (3,2)	0	8 (12,9)	3 (4,8)	0
Ból i dyskomfort w brzuchu, n(%N)	17 (13,6)	1 (0,8)	0	9 (14,5)	2 (3,2)	0
Zapalenie jamy ustnej, n(%N)	14 (11,2)	2 (1,6)	0	3 (4,8)	0	0
Opuchlizna kończyn, n(%N)	13 (10,4)	0	0	0	0	0

n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan.

W analizie końcowej wykazano, że do najczęstszych poważnych zdarzeń niepożądanych (w stopniu co najmniej trzecim) należało obniżenie liczby neutrofili (51,2% w ramieniu

interwencji i 24,2% wśród uczestników ramienia komparatora). Często była też anemia (odpowiednio 38,4% i 22,6%) oraz spadek liczby krwinek białych (20,8% *versus* 11,3%). Szczegóły przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane u co najmniej 20% uczestników badania DESTINY-Gastric01, analiza końcowa [17]

Zdarzenie	T-DXd, N=125			Chemioterapia, N=62		
	Dowolny stopień, %N	3 stopień, %N	4 stopień, %N	Dowolny stopień, %N	3 stopień, %N	4 stopień, %N
Spadek liczby neutrofilii	64,8	38,4	12,8	35,5	16,1	8,1
Mdłości	63,2	5,6	0	46,8	1,6	0
Zmniejszony apetyt	60,8	16,8	0	45,2	12,9	0
Anemia	57,6	38,4	0	30,6	21,0	1,6
Spadek liczby płytek krwi	40,0	9,6	1,6	6,5	1,6	1,6
Spadek liczby białych krwinek	38,4	20,8	0	35,5	8,1	3,2
Złe samopoczucie	34,4	0,8	0	16,1	0	0
Biegunka	32,8	2,4	0	32,3	1,6	0
Wymioty	26,4	0	0	8,1	0	0
Gorączka	24,8	0	0	16,1	0	0
Zaparcia	24,8	0	0	24,2	0	0
Spadek liczby limfocytów	23,2	7,2	4,8	3,2	0	1,6
Utrata włosów	22,4	0	0	14,5	0	0
Zmęczenie	21,6	7,2	0	24,2	3,2	0

N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Autorzy analizy końcowej opublikowali wyniki dotyczące liczby przypadków ILD/śródmiąższowego zapalenia płuc (łac. *pneumonitis*), jakie notowano wśród uczestników omawianego badania klinicznego. Zdarzenie to wystąpiło łącznie u 16 pacjentów, pochodzących z ramienia trastuzumabu derukstekanu. Nie zaobserwowano żadnego incydentu ILD wśród chorych leczonych chemioterapią (Tabela 19).

Tabela 19. Przypadki ILD/*pneumonitis* występujące wśród uczestników DESTINY-Gastric01 przyjmujących trastuzumab derukstekan [17]

Zdarzenie niepożądane		T-DXd, N=125					Chemioterapia, N=62	
		AE 1°	AE 2°	AE 3°	AE 4°	AE 5°	Suma, n (%N)	AE dowolnego stopnia
Natężenie ILD/ <i>pneumonitis</i> wynikającego z przyjęcia leku, n	Analiza wstępna	3	6	2	1	0	12	0
	Analiza końcowa	4	9	2	1	0	16 (12,8)	0
Mediana czasu od przyjęcia leku do		102,5 (36 – 638)						0

Zdarzenie niepożądane	T-DXd, N=125					Chemioterapia, N=62	
	AE 1°	AE 2°	AE 3°	AE 4°	AE 5°	Suma, n (%N)	AE dowolnego stopnia
wystąpienia ILD/ <i>pneumonitis</i> , dni (zakres)							

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Przypadki *pneumonitis* obserwowano najczęściej po około 100 dniach od rozpoczęcia leczenia i w większości miały one nasilenie łagodne lub umiarkowane (zdarzenia niepożądane pierwszego i drugiego stopnia).

6.4. Jakość życia

Jakość życia (ang. *quality of life*, QoL) była oceniana u każdego pacjenta, który otrzymał co najmniej jedną dawkę leku oraz miał nie mniej niż jedną ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Kwestionariusze oceny jakości życia⁵ uczestnicy wypełniali pierwszego dnia badania (przed przyjęciem leku), potem w 15-tym dniu badania a następnie co sześć tygodni od wstąpienia do badania DESTINY-Gastric01. W badaniu wykorzystano standardową skalę oceny jakości życia, EQ-5D-5L, pozwalającą na ocenę spadku jakości życia w czasie, oraz skalę FACT-Ga, dedykowaną do oceny QoL pacjentów z nowotworami gastrycznymi [9,15].

Cykliczność ankiet pozwalała wychwycić zmiany w jakości życia i powiązanie ich ze zmianami aktualnego stanu zdrowia chorego. Po zakończeniu badania przeprowadzono zintegrowany pomiar korzyści klinicznych w ramach analizy *post-hoc*. Oparto go na metodzie zestawienia czasu bez objawów choroby i bez objawów toksyczności leczenia, skorygowanych o jakość życia (ang. *survival-based quality-adjusted time without symptoms or toxicities*, Q-TWiST). Metoda ta jest stosowana do charakteryzowania doświadczeń pacjentów podczas badania i zapewnia ilościową ocenę korzyści/ryzyka związanych z lekiem [18]. Metodyka i wyniki uzyskane w poszczególnych fazach przedstawione są w Załączniku 14.8.

Wartości różnicy Q-TWiST pomiędzy dwoma ramionami badania rozciągają się między -0,57 oraz 3,58 (Rysunek 24, Załącznik 14.8) i w prawie każdej kombinacji użyteczności wag (w 23 na 25), korzyść leży po stronie uczestników przyjmujących trastuzumab derukstekan. Piętnaście spośród 25 korzystnych kombinacji wykazuje istotność statystyczną. Dwie kombinacje niosące niewielką korzyść po stronie uczestników leczonych chemioterapią nie osiąga poziomu istotności statystycznej [18].

⁵ EQ-5D-5L oraz FACT-Ga

Wyniki użyteczności zestawiono z ocenami jakości życia, wykonywanymi cyklicznie przez pacjentów na kwestionariuszach EQ-5D-5L i otrzymano zestawienie czasu bez objawów choroby i bez objawów toksyczności leczenia, skorygowanego o jakość życia (Tabela 20).

Tabela 20. Podsumowanie oszacowań Q-TWiST [18]

Punkt odcięcia	Średni Q-TWiST, mies.		
	T-DXd	Chemioterapia	Różnica T-DXd vs Chemioterapia (95% CI)
Analiza wstępna	6,57	5,72	0,85 (0,16 – 1,53)
Analiza końcowa	8,20	6,65	1,55 (0,48 – 2,63)

W momencie wykonania analizy końcowej różnica w Q-TWiST oparta na wynikach EQ-5D-5L dla T-DXd w porównaniu z chemioterapią wyniosła 1,55 miesiąca. Wynik ten oznacza, że pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem uzyskali średnio o 1,55 miesiąca więcej życia w jakościowym okresie bez objawów choroby i toksyczności leczenia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię.

Wynik ten świadczy o przewadze T-DXd nad chemioterapią w kontekście poprawy jakości życia pacjentów w trakcie leczenia.

7. Analiza główna – badanie DESTINY-Gastric02

Kontekst badania

Po wykazaniu skuteczności i bezpieczeństwa leku trastuzumab derukstekan w badaniu DESTINY-Gastric01, został on zatwierdzony do użytku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Europejska Agencja Leków (EMA) wymagała dodatkowych dowodów klinicznych, bardziej odpowiadających populacji europejskiej. W celu udostępnienia Enhertu® pacjentom z GEJC oraz GEJC w Unii Europejskiej, gdzie także istnieje wysokie zapotrzebowanie na terapię anty-HER2+ po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia, zainicjowano badanie uzupełniające. W celu wygenerowania dodatkowych danych potwierdzających korzyści kliniczne płynące ze stosowania trastuzumabu derukstekanu u pacjentów z krajów zachodnich, przeprowadzono jednoramienne badanie DESTINY-Gastric-02, którego szczegóły przedstawia cały bieżący Rozdział.

Wyniki kliniczne osiągnięte w badaniu opartym na populacji zachodniej były zbliżone do tych, jakie uzyskiwali uczestnicy z populacji wschodniej – tym samym lek został zarejestrowany do użytku we wnioskowanym wskazaniu również na terenie Unii Europejskiej.

7.1. Charakterystyka badania

7.1.1. Metodyka

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano otwarte, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, DESTINY-Gastric02 (NCT04014075). Prowadzone było w 24 lokalizacjach na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy [19,22].

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan (tam pod nazwą DS-8201a) w populacji HER2-dodatnich pacjentów z nieresekcyjnym, przerzutowym GC lub GEJC, którzy doświadczyli progresji choroby po leczeniu trastuzumabem. Ocenianą populacją byli pacjenci, którzy otrzymali wcześniej jeden schemat leczenia oparty na trastuzumabie [19,22].

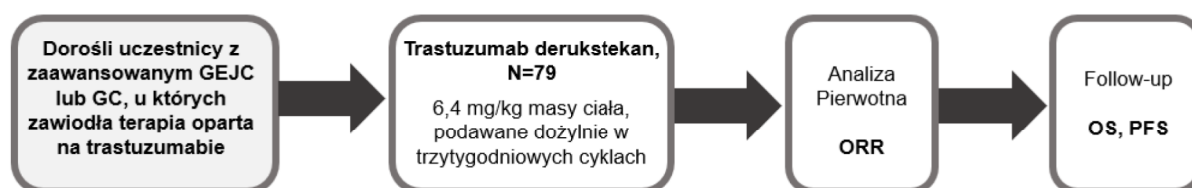
Uczestnicy badania przyjmowali trastuzumab derukstekan dożylnie w dawce 6,4 mg na kilogram masy ciała, w trzytygodniowych cyklach.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi uzyskanych wśród pacjentów podczas leczenia (ORR). Drugorzędowymi punktami końcowymi

były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), długość trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), jakość życia, oraz bezpieczeństwo. Szczegółową charakterystykę punktów końcowych przedstawia Załącznik 14.6.

Pacjenci byli poddawani terapii aż do momentu wystąpienia progresji choroby, pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności leków, wycofania ze strony uczestnika lub lekarza albo śmierci pacjenta. Szczegółowy plan badania przedstawia Rysunek 1.

Rysunek 9. Plan badania klinicznego DESTINY-Gastric02



Opracowanie własne, na podstawie Van Cutsem, 2023 [22]

GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); N – liczba uczestników; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*).

Skuteczność kliniczna oceniana była w dwóch punktach odcięcia: 9 kwietnia 2021 wykonano analizę wstępną, której wyniki podaje abstrakt konferencyjny Van Cutsem, 2021a. Drugi punkt odcięcia ustanowiono na 8 listopada 2021 a wyniki otrzymane w tym punkcie, czyli analizę końcową badania, raportuje pełnotekstowa publikacja Van Cutsem, 2023.

Badanie kliniczne DESTINY-Gastric02 było zaprojektowane tak, aby zapewnić 90% mocy w osiągnięciu dolnej granicy 95% przedziału ufności dla ORR przekraczającego 27%⁶ poniżej oczekiwanego ORR wynoszącego 45% [22]. Dokładną metodykę badania zestawia Tabela 7.

Tabela 21. Metodyka badania DESTINY-Gastric02 [22,19]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania, akronim	DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)
Publikacje	<u>Publikacja główna:</u> Van Cutsem, 2023 <u>Pozostałe publikacje:</u> ClinicalTrials NCT04014075; EudraCT 2019-001512-34
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan (tam pod nazwą DS-8201a) w populacji HER2-dodatnich pacjentów z nieresekcyjnym, przerzutowym GC lub GEJC, którzy doświadczyli progresji choroby po leczeniu trastuzumabem
Sponsor	Daiichi Sankyo
Liczba ośrodków, lokalizacja	24 lokalizacje (w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Włoszech, Hiszpanii i Belgii)
Typ badania	Jednoramienne, otwarte badanie kliniczne fazy 2

⁶ Wartość raportowana w badaniu RAINBOW [Wilke, 2014]

Parametr	Charakterystyka
Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Randomizacja	Brak
Zaślepienie	Brak
Populacja	Pacjenci z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy doświadczyli progresji choroby po leczeniu trastuzumabem
Porównanie/ramiona badania	Interwencja: T-DXd (6,4 mg/kg masy ciała, i.v. co trzy tygodnie)
Liczba randomizowanych pacjentów	79
Punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowe:</u> ORR ^a <u>Drugorzędowe:</u> PFS ^a , OS, PFS ^b , ORR ^b , DoR ^{ab} , bezpieczeństwo <u>Eksploracyjne:</u> DCR ^{ab} , TtR ^{ab} , procentowa zmiana wymiarów guza ^a , biomarkery,
Okres badania/ obserwacji	listopad 2019 – listopad 2021 randomizacja, <i>cut off date</i> analizy pierwotnej: 9 kwietnia 2021; <i>cut off date</i> analizy końcowej: 8 listopada 2021
Utrata pacjentów	69 (87,3%) w tym: 48 postęp choroby, 11 zdarzenia niepożądane, 4 progresja kliniczna, 2 wycofanie zgody na udział, 1 decyzja lekarza, 1 inne, 2 zgon pacjenta
Analiza wyników	Analiza ORR, tak jak i reszty punktów końcowych dotyczących skuteczności prowadzona w całej populacji uczestników badania (ang. <i>full analysis set</i> , FAS). Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek leku

^a potwierdzone przez niezależną komisję centralną;

^b wg oceny badacza;

DCR – współczynnik kontroli choroby; DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; FAS – cała populacja uczestników (ang. *full analysis set*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HRU – zużycie zasobów służących leczeniu (ang. *healthcare resources utilization*); i.v – dożylnie (łac. *intravenosa*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QoL – jakość życia (ang. *quality of life*); TtR – czas do otrzymania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*).

Badanie w ocenie wiarygodności ocenianej za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* ROBINS-I wykazało umiarkowane ryzyko błędu systematycznego, głównie z powodu braku grupy kontrolnej (Załącznik 14.5.2, Tabela 71).

Kryteria włączenia i wykluczenia

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym, zaawansowanym, nieoperacyjnym GC lub GEJC, którzy doświadczyli progresji choroby podczas pierwszej linii leczenia, obejmującej trastuzumab.

Czynnikami uniemożliwiającymi włączenie do badania były m. in. zły stan ogólny, nieopanowane objawy toksyczności poprzedniej chemoterapii oraz ciężka nadwrażliwość na terapię przeciwciałami (Tabela 8).

Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu DESTINY-Gastric02 [22]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
- Wiek ≥ 18 lat - Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy nieoperacyjny gruczolakorak żołądka lub GEJ - Progresja w trakcie lub po terapii pierwszego rzutu schematem zawierającym trastuzumab - Potwierdzony choroba HER2-dodatnia - Stan sprawności ECOG ≤ 1 - Stan choroby dający się ocenić przez badacza (RECIST 1.1) - Odpowiednia funkcja narządów od co najmniej 2 tyg. przed rejestracją - Frakcja wyrzutowa serca nie mniejsza niż 50% od co najmniej 28 dni przed rejestracją - U kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym konieczna była zgoda na stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji - Zdolność do wydania świadomej zgody na udział w badaniu	- Historia zawału mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją, objawowa niewydolność serca, wydłużenie QTcF do > 470 milisekund u kobiet lub > 450 milisekund u mężczyzn - Aktualnie aktywna lub historia przebiecia choroby śródmiąższowej płuc (ILD) lub zapalenia płuc wymagającego stosowania steroidów - Aktualny wysięk opłucnowy, wodobrzusze lub wysięk osierdziowy wymagający drenażu, zespolenia otrzewnowego lub CART - Zakażenie wymagające dożylnego wstrzyknięcia antybiotyków, leków przeciwwirusowych lub przeciwgrzybiczych - Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C oraz HIV - Wcześniejsze leczenie ADC, które składało się z pochodnej eksatekanu, będącej inhibitorem topoizomazy I - Nieopanowane objawy toksyczności z poprzedniej terapii przeciwnowotworowej - Znana nadwrażliwość na substancje lecznicze lub nieaktywne składniki produktu leczniczego - Historia ciężkich reakcji nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne - Pierwotne nowotwory złośliwe inne niż GC lub GEJC w ciągu 3 lat - Karmienie piersią, ciąża - Klinicznie aktywne przerzuty do mózgu, wymagające terapii sterydami lub lekami przeciwdrgawkowymi - Nadużywanie substancji lub inne klinicznie istotne schorzenia (choroby serca lub płuc lub schorzenia psychiczne) - Leczenie systemowe chemioterapią przeciwnowotworową w ciągu 3 tygodni - Terapia przeciwnowotworowa oparta na przeciwciałach w ciągu 4 tygodni od 1. dnia cykl

ADC - koniugat przeciwciała z lekiem (ang. *antibody-drug conjugate*); CART – terapia komórkowa oparta na genetycznie modyfikowanych limfocytach (ang. *chimeric antigen receptor therapy*); ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*); QTcF - zapis elektrokardiograficzny od początku załamka Q do końca załamka T, skorygowany według formuły Federicia.

7.1.2. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Uczestnikami badania byli mieszkańcy Stanów Zjednoczonych oraz Europy Zachodniej, w ogromnej większości reprezentujący rasę białą. Co trzeci uczestnik miał diagnozę GC, pozostali GEJC. Szczegóły podaje Tabela 9.

Tabela 23. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów [22]

Charakterystyka		Trastuzumab derukstekan (N=79)
Wiek	mediana lat (IQR)	60,7 (52,0-68,3)
	<65, n (%N)	46 (58,2)
	≥ 65 , n (%N)	33 (41,8)
Płeć żeńska, %N		22 (27,8)
Rasa, n (%N)	Biali	69 (87,3)
	Afroamerykanie	1 (1,3)

Charakterystyka		Trastuzumab derukstekan (N=79)
	Azjaci	4 (5,1)
	Wyspiarze Hawajów lub Pacyfiku	1 (1,3)
	Inni	3 (3,8)
	rasa nieokreślona	1 (1,3)
Diagnoza wstępna, n (%N)	GC	27 (34,2)
	GEJC	52 (65,8)
Status ECOG, n (%N)	0	29 (36,7)
	1	50 (63,3)
Stan zaawansowania choroby w chwili diagnozy, n (%N)	lokalnie zaawansowana lub przerzuty odległe	69 (87,3)
	regionalnie zaawansowana	9 (11,4)
	nieznany	1 (1,3)
Liczba przerzutów, n (%N)	<2	5 (6,3)
	≥2	74 (93,7)
Całkowita gastrektomia poprzedzająca leczenie, n (%N)		0
Przerzuty do wątroby w chwili diagnozy, n (%N)		50 (63,3)
Podtyp histologiczny, n (%N)	jelitowy	19 (24,1)
	rozlany	1 (1,3)
	mieszany	1 (1,3)
	nieznany	57 (72,2)
Poziom ekspresji HER2, n (%N)	IHC 3+	68 (86,1)
	IHC 2+ oraz ISH+	10 (12,7)
	nieokreślony	1 (1,3)
Liczba poprzednich terapii systemowych, n (%N)	0	6 (7,6)
	1	73 (92,4)
Poprzednie terapie zawierające platynę, n (%N)		79 (100)
Poprzednie terapie zawierające trastuzumab, n (%N)		79 (100)
Mediana czasu od diagnozy w miesiącach (IQR)		14,2 (10,2-25,9)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*); ISH – hybrydyzacja *in situ* (ang. *in situ hybridization*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów.

7.1.3. Charakterystyka interwencji

Badanie DESTINY-Gastric02 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo podawanego dożylnie leku trastuzumab derukstekan. Dawkowanie i sposób podania przedstawia Tabela 10.

Tabela 24. Charakterystyka interwencji w badaniu DESTINY-Gastric02 [22]

Badanie	Ramię	Podawany lek	Dawkowanie	Postać	Podawanie
DESTINY-Gastric02	Interwencja	trastuzumab derukstekan	6,4 mg/kg masy ciała dozwolone dwie redukcje dawki: pierwsza do 5,4 mg oraz druga do 4,4 mg	Roztwór do infuzji	i.v. co trzy tygodnie dozwolone odłożenie podania

Badanie	Ramię	Podawany lek	Dawkowanie	Postać	Podawanie
					dawki o maksymalnie 28 dni

i.v – dożylnie (łac. *intravenosa*).

7.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności w badaniu DESTINY-Gastric02 przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (ang. *full analysis set*, FAS), natomiast ocena bezpieczeństwa obejmowała wszystkich uczestników, którzy rozpoczęli leczenie, nawet tych, którzy wcześniej przegrali badanie (ang. *safety analysis set*, SAS).

Skuteczność kliniczna oceniana była w dwóch punktach odcięcia: 9 kwietnia 2019 wykonano analizę wstępną, natomiast 8 listopada 2021 wykonano analizę końcową.

Mediana czasu obserwacji pacjentów (do analizy końcowej) wynosiła w omawianym badaniu 10,2 miesiąca (IQR: 5,6 – 12,9 mies.).

7.2.1. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W drugim punkcie odcięcia analizy u prawie 42% uczestników badania DESTINY-Gastric02 zanotowano pełną lub częściową odpowiedź na podawany lek, która została potwierdzona po co najmniej 18. tygodniach obserwacji. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,4 miesiąca (Tabela 25).

Tabela 25. Odpowiedź na leczenie wśród uczestników badania DESTINY-Gastric02 [21,22]

Parametr		T-DXd, N=79	
		Analiza wstępna	Analiza końcowa
Potwierdzone ^a ORR (pełna lub częściowa odpowiedź na leczenie)	n	30	33
	%N (95%CI)	38,0 (27,3 – 49,6)	41,8 (30,8 – 53,4)
BRR, n (%N)	Pełna odpowiedź	3 (3,8)	4 (5,1)
	Częściowa odpowiedź	27 (34,2)	29 (36,7)
	Choroba stabilna	34 (43,0)	31 (39,2)
	Choroba postępująca	13 (16,5)	13 (16,5)
	Nieemożliwe do oceny	2 (2,5)	2 (2,5)
Potwierdzone DCR - pacjenci odpowiadający na leczenie oraz mający chorobę stabilną	n	64	64
	%N (95%CI)	81,0 (NE)	81,0 (70,6 – 89,0)

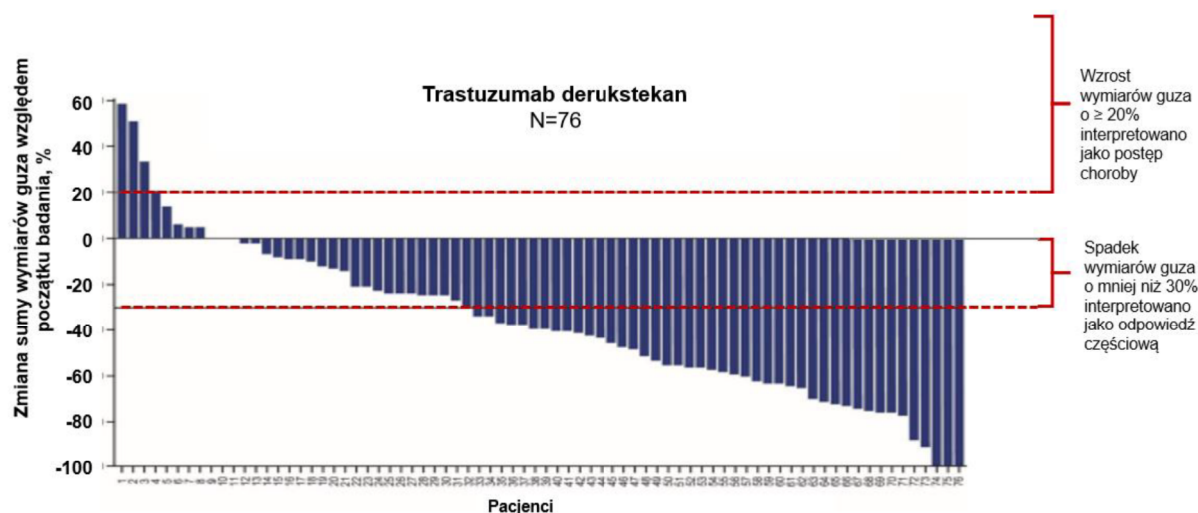
Parametr	T-DXd, N=79	
	Analiza wstępna	Analiza końcowa
TtR – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, mediana w miesiącach (95%CI)	1,4 (1,4 - 2,6)	1,4 (1,4 – 2,7)

^a stwierdzone a następnie potwierdzone po co najmniej 18-tu tygodniach obserwacji;

BRR – wskaźnik najlepszej odpowiedzi (ang. *best response rate*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; NE - niemożliwe do oceny (ang. *non-evaluable*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); T-DXd – trastuzumab derukstekan; TtR - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*).

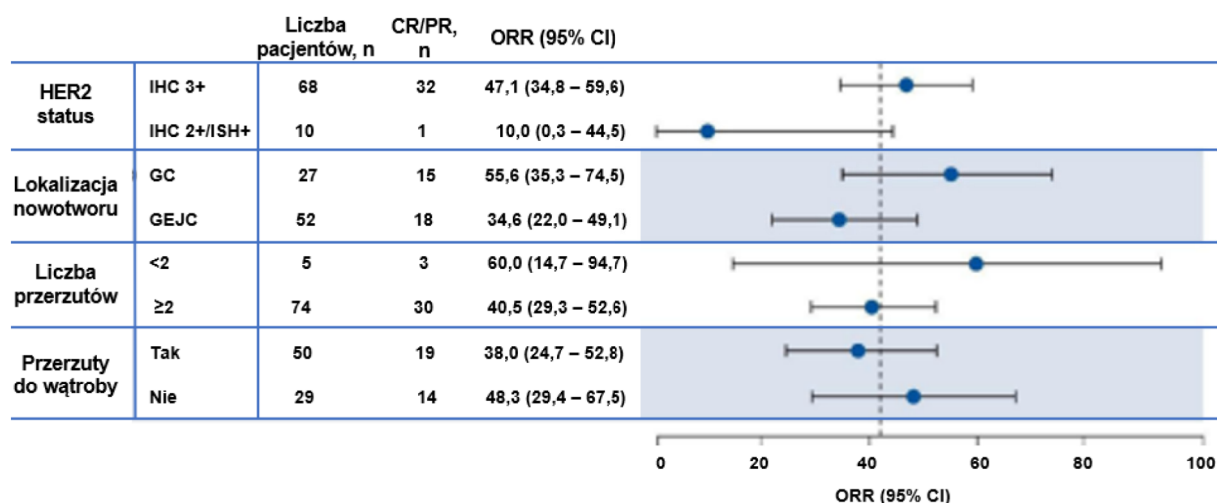
Odpowiedź na leczenie, oceniana zmianą rozmiarów guza (liczona na podstawie sumowania jego wymiarów przestrzennych), według oceny niezależnej komisji centralnej, przedstawia się w analizie końcowej następująco: ogromna większość pacjentów doświadczyła redukcji wymiarów swoich zmian nowotworowych, przy czym u dużej liczby uczestników badania redukcja ta była znaczna (powyżej 30%). Graficznie wyniki te przedstawia Rysunek 10.

Rysunek 10. Zmiany wymiarów guzów nowotworowych u pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan zobrazowane w postaci wykresu kaskadowego, analiza końcowa [22]



Ocena ORR w wybranych podgrupach uczestników badania DESTINY-Gastric02 wykazała, że duże znaczenie dla osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ma poziom ekspresji HER2: im jest on niższy, tym mniejsza szansa na to, że guzy będą redukować swoje wymiary pod wpływem podawanego leku. Nieco niższą odpowiedź na leczenie obserwowano też u chorych z GEJC oraz u tych, którzy mieli zidentyfikowane przerzuty nowotworu do wątroby (Rysunek 11).

Rysunek 11. Obiektywna odpowiedź na leczenie uzyskana w wybranych podgrupach uczestników badania DESTINY-Gastric02, analiza końcowa [22]



CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – odpowiedź pełna (ang. *complete response*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*); ISH – hybrydyzacja *in situ* (ang. *in situ hybridization*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*).

7.2.2. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (DoR)

Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. czas w jakim udało się utrzymać u pacjenta odpowiedź na leczenie, zanim doszło do progresji choroby. Mediana tego czasu wyniosła w badaniu DESTINY-Gastric02 nieco ponad 8 miesięcy (Tabela 26).

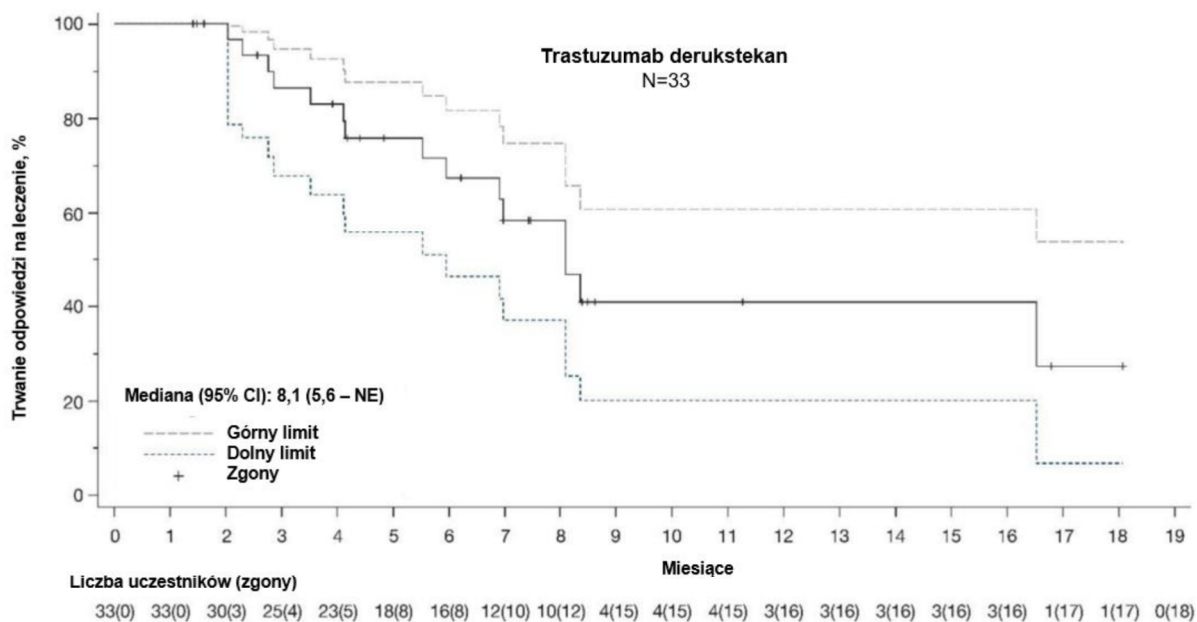
Tabela 26. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) u uczestników badania DESTINY-Gastric02 [21,22]

Parametr	T-DXd, N=79	
	Analiza wstępna	Analiza końcowa
Mediana DoR, mies. (95% CI)	8,1 (4,1 – NE)	8,1 (5,6 – NE)

DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); N- liczba pacjentów w badaniu; NE - niemożliwe do oceny (ang. *non-evaluable*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Graficzną wizualizację czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w całej badanej grupie uczestników, wykonaną w momencie analizy końcowej, przedstawia Rysunek 12.

Rysunek 12. Długość utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, oceniana przez niezależną komisję centralną, analiza końcowa [22]



CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N- liczba pacjentów w badaniu; NE - niemożliwe do oceny (ang. *non-evaluable*).

7.2.3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Uczestnicy badania DESTINY-Gastric02 przeżywali około 5,5 mies. zanim doświadczali progresji choroby, a różnica w tym punkcie końcowym była bardzo niewielka pomiędzy pierwszym a drugim punktem odcięcia (Tabela 27).

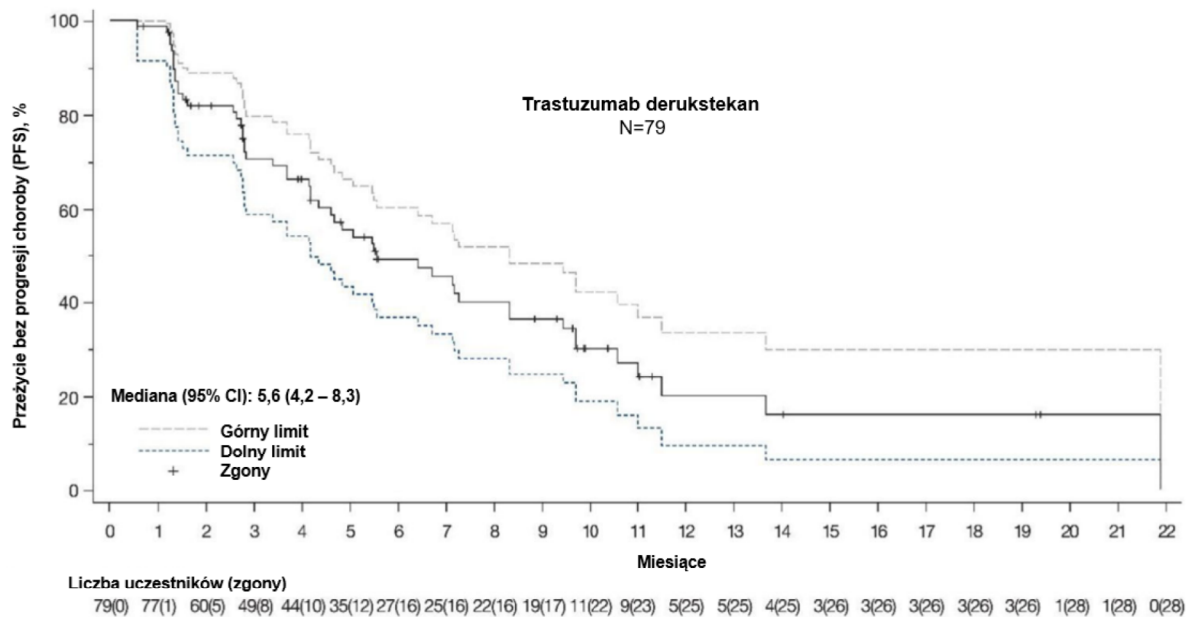
Tabela 27. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) u uczestników badania DESTINY-Gastric02 [21,22]

Parametr	T-DXd, N=79	
	Analiza wstępna	Analiza końcowa
Mediana PFS, mies. (95% CI)	5,5 (4,2 – 7,3)	5,6 (4,2 – 8,3)

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N- liczba pacjentów w badaniu; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

W momencie analizy końcowej mediana długości PFS wyniosła 5,6 miesiąca, co graficznie przedstawia Rysunek 13.

Rysunek 13. Długość utrzymywania się przeżycia bez progresji choroby (PFS), oceniana przez niezależną komisję centralną [22]

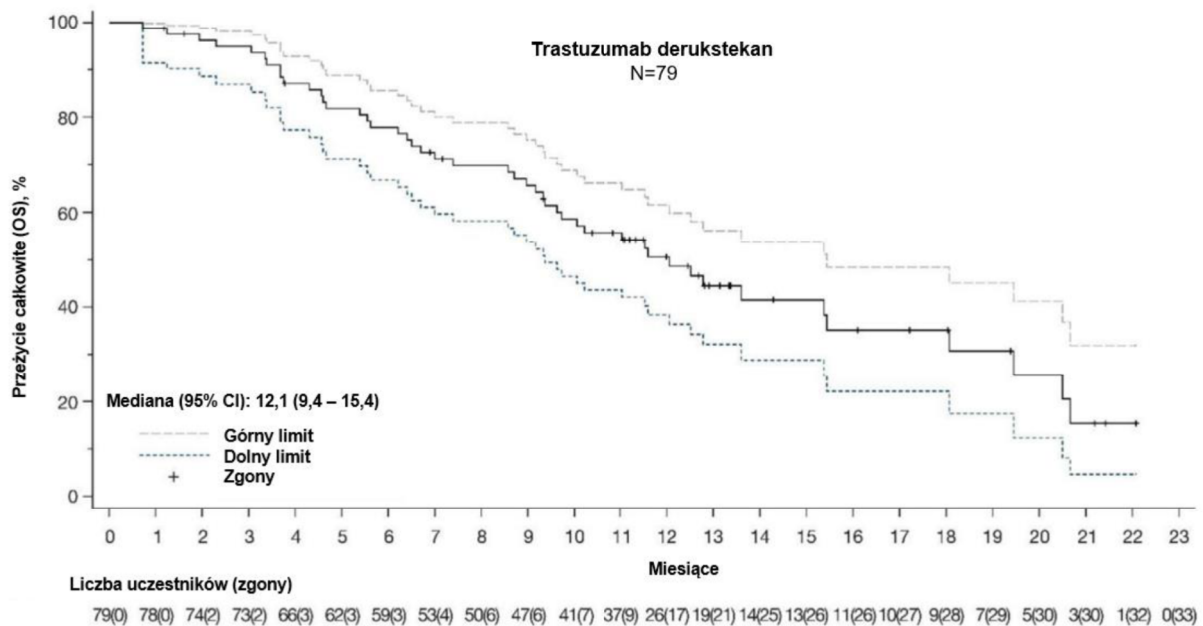


CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N- liczba pacjentów w badaniu; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

7.2.4. Przeżycie całkowite (OS)

Mediana długości przeżycia całkowitego uczestników badania DESTINY-Gastric02 była oceniana tylko w analizie końcowej i wyniosła 12,1 miesiąca (Rysunek 14).

Rysunek 14. Przeżycie całkowite (OS) wśród uczestników badania DESTINY-Gastric02 [22]



CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); N- liczba pacjentów w badaniu; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

7.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, bez względu na to, czy ukończyli badanie (ang. *safety analysis set*, SAS). W ocenie bezpieczeństwa terapii podawanej uczestnikom badania DESTINY-Gastric02 brano pod uwagę występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAEs), niepożądane zdarzenia zdrowotne, które występują u pacjentów po rozpoczęciu leczenia danym lekiem lub terapią (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs), przypadki przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, jakim było w tym przypadku *pneumonitis*.

Po medianie czasu leczenia równej 4,3 miesiąca TEAEs wynikające z przyjmowania leku zanotowano u 75 pacjentów (prawie 95% uczestników badania). Prawie co trzeci przypadek (w sumie 24) stanowiły zdarzenia niepożądane w stopniu umiarkowanym i wyższym. Częstotliwość występowania poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów zgrupowanych w badaniu DESTINY-Gastric02 przedstawia Tabela 28.

Tabela 28. Poziom bezpieczeństwa wśród uczestników badania DESTINY-Gastric02 [21,22]

Typ zdarzenia niepożądanego, n (%N)	T-DXd, N=79	
	Analiza wstępna, n (%N)	Analiza końcowa, n (%N)
TEAE	79 (100,0)	79 (100,0)
TEAE spowodowane przyjęciem leku	bd	75 (94,9)
TEAE ≥ 3 stopnia	40 (50,6)	44 (55,7)
TEAE ≥ 3 stopnia spowodowane przyjęciem leku	bd	24 (30,4)
Poważne ⁷ TEAEs (SAEs)	bd	33 (41,8)
Poważne TEAEs spowodowane przyjęciem leku	bd	10 (12,7)
TEAEs prowadzące do przerwania terapii	12 (15,2)	15 (19,0)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do przerwania terapii	bd	10 (12,7)
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	19 ^b (24,1)	17 ^b (21,5)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do redukcji dawki	bd	14 (17,7)
TEAEs prowadzące do przerwy w przyjmowaniu leku	17 (21,5)	23 (29,1)

⁷ Autorzy publikacji podają zarówno ilość AEs ≥ 3 stopnia jak i poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious*). Są to dwie różne klasyfikacje, oparte o inne kryteria: AEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE mają silny wpływ na funkcjonowanie pacjenta, lecz nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia; *Serious* AEs jest zdefiniowane w wytycznych Międzynarodowej Rady Harmonizacji (ICH) jako nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce powoduje śmierć, zagraża życiu lub wymaga hospitalizacji szpitalnej.

AE ≥ 3 stopnia koncentruje się na powadze zdarzenia i jego wpływie na codzienne czynności, podczas gdy SAE definiuje się na podstawie jego istotnego wpływu na zdrowie lub samopoczucie pacjenta, w tym w sytuacjach zagrażających życiu

Typ zdarzenia niepożądanego, n (%N)	T-DXd, N=79	
	Analiza wstępna, n (%N)	Analiza końcowa, n (%N)
TEAEs spowodowane lekiem, prowadzące do przerwy w jego przyjmowaniu	bd	8 (10,1)
TEAEs prowadzące do zgonu pacjenta	bd	11 (13,9)
TEAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do zgonu pacjenta	bd	2 (2,5)
ILD/pneumonitis spowodowane przyjęciem leku	bd	8 (10,1)
ILD/pneumonitis w stopniu 5 (zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu) spowodowane przyjęciem leku	bd	2 ^a (2,5)

^a jeden przypadek ILD i jeden przypadek *pneumonitis*;

^a wartości podane według źródeł, prawdopodobnie zweryfikowane/zmienione (niemożliwe jest wystąpienie w analizie końcowej mniejszej liczby przypadków, niż zaobserwowano w analizie wstępnej);

bd – brak danych;

ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Częstotliwość występowania poszczególnych typów AEów wśród pacjentów omawianego badania przedstawia Tabela 29. Uszeregowane są w niej zdarzenia niepożądane według liczby ich występowania w najłagodniejszych stopniach.

Tabela 29. TEAEs zaobserwowane u uczestników badania DESTINY-Gastric02, ocena po analizie końcowej [22]

Zdarzenie	T-DXd, N=125			
	1-2 stopień, n (%N)	3 stopień, n (%N)	4 stopień, n (%N)	5 stopień, n (%N)
Mdłości	47 (59,5)	6 (7,6)	0	0
Wymioty	33 (41,8)	2 (2,5)	0	0
Zmęczenie	30 (38,0)	3 (3,8)	0	0
Biegunka	28 (35,4)	1 (1,3)	0	0
Utrata wagi	25 (31,6)	3 (3,8)	0	0
Zaparcia	23 (29,1)	0	0	0
Zmniejszony apetyt	22 (27,8)	4 (5,1)	0	0
Anemia	19 (24,1)	11 (13,9)	0	0
Utrata włosów	19 (24,1)	0	0	0
Spadek liczby płytek krwi	12 (15,2)	2 (2,5)	0	0
Podwyższony poziom AST	12 (15,2)	1 (1,3)	0	0
Hipokalemia	12 (15,2)	0	1 (1,3)	0
Ból brzucha	11 (13,9)	2 (2,5)	0	0
Oslabienie	11 (13,9)	1 (1,3)	0	0
Gorączka	9 (11,4)	0	0	0

Zdarzenie	T-DXd, N=125			
	1-2 stopień, n (%N)	3 stopień, n (%N)	4 stopień, n (%N)	5 stopień, n (%N)
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi	8 (10,1)	1 (1,3)	0	0
Kaszel	8 (10,1)	1 (1,3)	0	0
Krwawienia z nosa	8 (10,1)	0	0	0
Refluks żołądkowy	8 (10,1)	0	0	0
Hipoalbuminemia	8 (10,1)	0	0	0
<i>Pneumonitis</i>	7 (8,9)	0	0	1 (1,3)
Spadek liczby neutrofilii	7 (8,9)	2 (2,5)	4 (5,1)	0
Podwyższony poziom ALT	7 (8,9)	1 (1,3)	0	0
Duszności	6 (7,6)	1 (1,3)	0	0
Obniżone ciśnienie krwi	5 (6,3)	1 (1,3)	0	0
Neutropenia	4 (5,1)	4 (5,1)	0	0
Trombocytopenia	4 (5,1)	1 (1,3)	0	0
Spadek liczby białych krwinek	4 (5,1)	5 (6,3)	0	0
Infekcje związane ze stosowaniem urządzeń medycznych	3 (3,8)	1 (1,3)	0	0
Dysfagia	3 (3,8)	3 (3,8)	0	0
Wodobrzusze	3 (3,8)	2 (2,5)	0	0
Wzrost poziomu bilirubiny we krwi	3 (3,8)	2 (2,5)	0	0
COVID-19	2 (2,5)	1 (1,3)	0	2 (2,5)
Zakażenia dróg moczowych	2 (2,5)	2 (2,5)	0	0
Hipofosfatemia	2 (2,5)	2 (2,5)	0	0
Hiperglicemia	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0
Nadciśnienie	2 (2,5)	1 (1,3)	0	0
ILD	2 (2,5)	0	1 (1,3)	1 (1,3)
Ostra niewydolność nerek	2 (2,5)	2 (2,5)	0	0
Ból nowotworowy	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0
Senność	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0
Płyn w opłucnej	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0
Hepatotoksyczność	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0
Obniżona liczba limfocytów	1 (1,3)	2 (2,5)	0	0
Zapalenie płuc	0	0	2 (2,5)	0
Sepsa bakteryjna	0	0	1 (1,3)	0
Infekcje wokół cewnika	0	1 (1,3)	0	0
Zapalenie płuc związane z COVID-19	0	1 (1,3)	0	0

Zdarzenie	T-DXd, N=125			
	1-2 stopień, n (%N)	3 stopień, n (%N)	4 stopień, n (%N)	5 stopień, n (%N)
Zakażenie gronkowcem	0	1 (1,3)	0	0
Zakażenie rany	0	1 (1,3)	0	0
Progresja złośliwego nowotworu	0	0	0	2 (2,5)
Limfangioza rakowata	0	0	0	1 (1,3)
Krwotok z guza	0	1 (1,3)	0	0
Gorączka neutropeniczna	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0
Limfopenia	0	1 (1,3)	0	0
Zaburzenia elektrolitowe	0	1 (1,3)	0	0
Zawał jader podstawy	0	1 (1,3)	0	0
Udar mózgu	0	0	0	1 (1,3)
Padaczka	0	1 (1,3)	0	0
Zator	0	2 (2,5)	0	0
Zator płuc	0	2 (2,5)	0	0
Szczelina odbytu	0	1 (1,3)	0	0
Przetoka odbytu	0	1 (1,3)	0	0
Kolka	0	1 (1,3)	0	0
Zapalenie jelit	0	1 (1,3)	0	0
Krwawe wymioty	0	1 (1,3)	0	0
Niedrożność żołądka	0	1 (1,3)	0	0
Niedrożność jelit	0	0	0	1 (1,3)
Niedrożność przełyku	0	1 (1,3)	0	0
Zwężenie dróg żółciowych	0	1 (1,3)	0	0
Niedrożność pęcherzyka żółciowego	0	1 (1,3)	0	0
Wodonercze	0	1 (1,3)	0	0
Niedrożność układu moczowego	0	1 (1,3)	0	0
Progresja choroby	0	0	0	2 (2,5)
Obrzęki	0	1 (1,3)	0	0
Ugryzienie przez zwierzę	0	1 (1,3)	0	0
Choroba zakaźna	0	1 (1,3)	0	0
Problemy z podawaniem lekiem	0	1 (1,3)	0	0
Niedrożność urządzenia medycznego	0	1 (1,3)	0	0

AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate transaminase*); ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); COVID-19 – choroba koronawirusowa 19 (ang. *COronaVirus Disease 2019*); ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o niskim nasileniu należały mdłości, wymioty i zmęczenie, dotyczące odpowiednio 60%, 42% i 35 pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany, które występowało w stopniu co najmniej umiarkowanym była anemia, której doświadczyło 14% pacjentów i mdłości – 8%. Wśród zdarzeń o poważnym nasileniu najczęściej pojawiał się spadek liczby neutrofili, który dotknął 5% uczestników z ramienia interwencji; pojawiały się też pojedyncze przypadki hipokalemii, sepsy bakteryjnej, ILD, zapalenia płuc i gorączki neutropenicznej.

Zdarzenia niepożądane w piątym, najwyższym stopniu nasilenia były incydentalne i dotyczyły niewielkiego odsetka pacjentów: odnotowano po jednym przypadku *pneumonitis* i ILD (przypadki te zaklasyfikowano jako zgony będące następstwem przyjęcia leku), ponadto pojedyncze przypadki limfangiozy rakowatej, udaru mózgu i niedrożności jelit. Dwukrotnie stwierdzono również COVID-19.

8. Porównanie pośrednie T-DXd versus komparatory

Trastuzumab derukstekan jest wskazany w leczeniu HER2-dodatnich pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym GC lub GEJC, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po schemacie leczenia zawierającym trastuzumab. Wskazanie to jest oparte na wynikach klinicznych uzyskanych w dwóch badaniach: DESTINY-Gastric01, dwuramiennym, randomizowanym badaniu, w którym podawano go pacjentom w trzeciej i dalszych liniach leczenia i porównywano otrzymane wyniki do tych, które w równoległej grupie uzyskiwali chorzy leczeni chemioterapią, oraz w DESTINY-Gastric02, jednoramiennym badaniu, w którym wnioskowana interwencja podawana była chorym w drugiej linii leczenia. Uczestnicy obydwu badań mieli w historii leczenia niepowodzenie terapii opartej na trastuzumabie.

W Polsce, co ustalono w Analizie Problemu Decyzyjnego dla produktu Enhertu [5], komparatorami dla leku trastuzumab derukstekan są:

- ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem w drugiej linii leczenia,
- triflurydyna z typiracylem w trzeciej i kolejnych liniach leczenia.

W toku systematycznego przeglądu baz danych medycznych nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* porównujących wnioskowaną interwencję z ramucyrumabem lub z triflurydyną/tipiracylem. Jedyna zidentyfikowana publikacja, której autor prezentuje wyniki zestawienia T-DXd z ramucyrumabem (Verhoeven, 2023) ma postać wyłącznie abstraktu konferencyjnego a ponadto częściowo opiera się o dane uzyskane w praktyce klinicznej (ang. *real-world data*, RWD). Publikacja ta została zaprezentowana w rozdziale Analiza Dodatkowa i należy ją traktować wyłącznie pogładowo.

Z racji tego, że badanie DESTINY-Gastric02 jest badaniem jednoramiennym, bez komparatora, niemożliwe było przeprowadzenie porównania go z RAINBOW przez wspólne ramię referencyjne. Podobnie badania DESTINY-Gastric01 oraz TAGS nie mają wspólnego ramienia referencyjnego. W obydwu wypadkach zastosowano więc metodę wskazaną w takich sytuacjach przez wytyczne HTA, a mianowicie porównanie wyników badań po dopasowaniu populacji, czyli korekcie różnic w wyjściowej charakterystyce uczestników (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC). Oparto się w tym na dostarczonym przez Wnioskodawcę opracowaniu obejmującym porównanie pośrednie.

Jak podano w Rozdziale 5.1, dla podanych komparatorów zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne, w których testowano ich skuteczność i bezpieczeństwo na populacji z zaawansowanym GC i GEJC. Były to, odpowiednio: badanie RAINBOW dotyczące

ramucyrumabu z paklitakselem oraz badanie TAGS, opisujące wyniki triflurydyny z typiracylem.

Ocena wykonalności (ang. *feasibility assessment*) porównania dla badań dotyczących drugiej linii leczenia znajduje się w Rozdziale 8.1 natomiast dla badań oceniających wyniki w trzeciej i dalszych liniach leczenia – w Rozdziale 8.3.

Czynniki prognostyczne

Aby poprawnie przeprowadzić porównanie pośrednie pomiędzy dwoma badaniami klinicznymi, istotne jest zidentyfikowanie i uwzględnienie kluczowych czynników prognostycznych, które mogą wpływać na wyniki w obu badaniach. Pomaga to zminimalizować błędy wynikające z różnic w populacjach pacjentów oraz poprawić wiarygodność wyników porównania. Zidentyfikowane czynniki prognostyczne należy w miarę możliwości wziąć pod uwagę planując porównanie pośrednie, co znajdzie odbicie w rzetelniejszej ocenie faktycznego wpływu aplikowanych leków na powodzenie w terapii i tym samym pozwoli na minimalizację wpływu innych zmiennych na ostateczne wyniki porównania.

Główne zmienne, jakie wpływają na przeżycie chorych z zaawansowanym GC oraz GEJC wytypowano w oparciu o trzy odnalezione badania: jedno przeprowadzone na bardzo dużej grupie pacjentów: (publikacja Kim, 2010 [28] opisująca wyniki uzyskane na ponad 13 tys. chorych), na publikacji nieco mniejszej, ale bardzo aktualnej (Shimozaki, 2021 [29] oparta na ponad 600 chorych) oraz na dużym (około 1 500 uczestników) badaniu populacyjnym Dixon, 2016 [30]. Zestawienie cech, które występowały w charakterystykach demograficznych uczestników analizowanych badań i jednocześnie zostały w publikacjach Kim, Shimozaki oraz Dixon uznane za czynniki prognostyczne przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Wybrane czynniki prognostyczne dotyczące przeżycia pacjentów z GC oraz GEJC

Zmienna		Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa		Źródło
		HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	
Wiek, lata:	<65 <i>versus</i> ≥65	1,09 (0,92-1,31)	0,29	-	-	[29]
	65-74 <i>versus</i> <65	-	-	1,17 (1,03 – 1,34)	<0,0001	[30]
Płeć: żeńska <i>versus</i> męska		1,08 (0,90-1,29)	0,40	-	-	[29]
		0,93 (0,89-0,96)	<0,001	0,88 (0,84-0,92)	<0,001	[28]
		-	-	0,91 (0,82–1,03)	0,1480	[30]
ECOG PS: ≥1 <i>versus</i> 0		1,68 (1,40-2,01)	<0,0001	1,55 (1,29-1,87)	<0,0001	[29]
Typ histologiczny: rozlany <i>versus</i> jelitowy		1,50 (1,24-1,82)	<0,0001	1,53 (1,29-1,84)	<0,0001	[29]

Zmienna	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa		Źródło
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	
Status nowotworu: przerzutowy/ nieresekcyjny versus nawracający	1,38 (1,09-1,75)	0,0065	-	-	[29]
Status HER2: ujemny versus dodatni	1,35 (1,10-1,67)	0,0043	1,46 (1,14-1,83)	0,002	[29]
Przebyta gastrektomia: tak versus nie	1,36 (1,12-1,65)	0,0014	1,30 (1,07-1,58)	0,007	[29]
Liczba przerzutów: ≥ 2 versus 0-1	1,26 (1,03-1,53)	0,019	1,14 (0,93-1,39)	0,19	[29]
Przynależność etniczna: Azjaci versus Biali	0,64 (0,61-0,67)	<0,001	0,76 (0,72–0,82)	<0,001	[28]
Lokalizacja nowotworu ^a : GC versus GEJ	0,82 (0,79-0,86)	<0,001	0,93 (0,88–0,99)	0,03	[28]

^a w publikacji cardia versus non-cardia;

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

8.1. Analiza wykonalności porównania pośredniego – druga linia leczenia

Aby podjąć wykonanie analizy MAIC należało zidentyfikować badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wybranych w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego komparatorów dla leku trastuzumab derukstekan. Następnie należało ocenić, czy te badania nie wykazują zbyt dużej heterogeniczności względem badania DESTINY-Gastric02, zarówno pod względem metodyki, dobranej populacji czy też interpretacji wyników.

8.1.1. Identyfikacja odpowiednich źródeł danych

Aby porównać wyniki kliniczne leku trastuzumab derukstekan z wynikami, jakie osiągają pacjenci z analogicznej populacji leczenia ramucyrumabem z paklitakselem, należało wyszukać odpowiednie badania kliniczne, mogące stanowić źródło wiarygodnych danych. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie, w którym ramucyrumab z paklitakselem były wspólnie obiektem badań nad ich wpływem na chorych z zaawansowanym GC lub GEJC. Ogólną charakterystykę zidentyfikowanego badania przedstawia Tabela 31.

[REDACTED]

Country		Year	Value
Country A	Category 1	2010	100
	Category 2	2010	150
	Category 3	2010	200
Country B		2010	250
Country C	Category 1	2010	300
	Category 2	2010	350
	Category 3	2010	400
Country D	Category 1	2010	450
	Category 2	2010	500
	Category 3	2010	550
Country E	Category 1	2010	600
	Category 2	2010	650
	Category 3	2010	700
Country F	Category 1	2010	750
	Category 2	2010	800
	Category 3	2010	850
Country G	Category 1	2010	900
	Category 2	2010	950
	Category 3	2010	1000

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

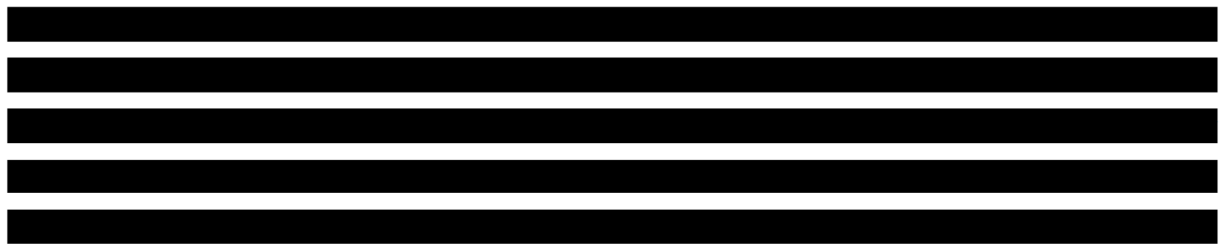
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



8.3. Analiza wykonalności porównania pośredniego – trzecia i kolejne linie leczenia

Aby podjąć wykonanie analizy MAIC należało zidentyfikować badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wybranego w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego komparatora dla leku trastuzumab derukstekan, czyli triflurydyny z typiracylem. Następnie należało ocenić, czy te badania nie wykazują zbyt dużej heterogeniczności względem badania DESTINY-Gastric01, zarówno pod względem metodyki, dobranej populacji czy też interpretacji wyników.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Country		Region	Population		GDP (USD)
			2019	2020	
Africa		North Africa	150,000,000	155,000,000	1,200,000,000,000
Asia		East Asia	1,400,000,000	1,450,000,000	15,000,000,000,000
Europe		Western Europe	500,000,000	510,000,000	10,000,000,000,000
Latin America		Central America	50,000,000	52,000,000	1,000,000,000,000
Middle East		Southwest Asia	400,000,000	410,000,000	4,000,000,000,000
Oceania		South Pacific	40,000,000	42,000,000	800,000,000,000
Africa	North Africa	Algeria	40,000,000	42,000,000	200,000,000,000
	North Africa	Egypt	100,000,000	105,000,000	1,000,000,000,000
	North Africa	Tunisia	10,000,000	10,500,000	100,000,000,000
	North Africa	Morocco	35,000,000	36,000,000	300,000,000,000
Asia	East Asia	China	1,400,000,000	1,450,000,000	15,000,000,000,000
	East Asia	Japan	125,000,000	125,000,000	5,000,000,000,000
	East Asia	South Korea	50,000,000	50,000,000	1,500,000,000,000
	East Asia	Taiwan	23,000,000	23,000,000	700,000,000,000
Europe	Western Europe	Germany	83,000,000	83,000,000	4,000,000,000,000
	Western Europe	France	67,000,000	67,000,000	3,000,000,000,000
	Western Europe	United Kingdom	67,000,000	67,000,000	3,000,000,000,000
	Western Europe	Italy	60,000,000	60,000,000	2,000,000,000,000
Latin America	Central America	Brazil	215,000,000	215,000,000	1,500,000,000,000
	Central America	Mexico	130,000,000	130,000,000	1,000,000,000,000
	Central America	Colombia	50,000,000	50,000,000	300,000,000,000
	Central America	Venezuela	28,000,000	28,000,000	100,000,000,000
Middle East	Southwest Asia	Saudi Arabia	35,000,000	35,000,000	700,000,000,000
	Southwest Asia	Iran	83,000,000	83,000,000	1,500,000,000,000
	Southwest Asia	Turkey	85,000,000	85,000,000	1,000,000,000,000
	Southwest Asia	Israel	9,000,000	9,000,000	400,000,000,000
Oceania	South Pacific	Australia	25,000,000	25,000,000	1,000,000,000,000
	South Pacific	New Zealand	5,000,000	5,000,000	200,000,000,000
	South Pacific	India	1,400,000,000	1,450,000,000	15,000,000,000,000
	South Pacific	China	1,400,000,000	1,450,000,000	15,000,000,000,000

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Analiza dodatkowa

Do analizy dodatkowej zakwalifikowano publikacje, które nie będąc dowodami naukowymi najwyższej klasy i nie spełniając kryteriów włączenia do przeglądu niosą jednak na tyle istotne dane, że całkowite ich pominięcie dałoby niepełny obraz sytuacji dotyczącej postawionego pytania klinicznego. Poniższy rozdział przedstawia wyniki jednego badania wtórnego i trzech badań pierwotnych zidentyfikowanych w trakcie poszukiwania badań do wykonania analizy głównej i porównania pośredniego.

9.1. Dane wtórne

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedną publikację, która dotyczy porównania efektów leczenia trastuzumabem derukstekanem pochodzących z DESTINY-Gastric02 z wynikami pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, poza ściśle nadzorowanym badaniem klinicznym. Charakterystykę i wyniki badania przedstawia Tabela 47.

Tabela 47. Charakterystyka badania Verhoeven, 2023a

Verhoeven, 2023a [31]
Forma publikacji
Abstrakt konferencyjny
Metodyka
Typ badania: Retrospektywne, obserwacyjne, na podstawie wyników z medycznej bazy danych Kraj: Holandia Cel: Porównanie przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych lekiem trastuzumab derukstekan w ramach badania klinicznego DESTINY-Gastric02 z wynikami pacjentów leczonych ramucyrumabem z paklitakselem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej Punkty końcowe: OS Pacjenci: uczestnicy badania DESTINY-Gastric02 (N=79) oraz ich odpowiednicy z onkologicznej bazy danych (N=120) Po przeprowadzeniu dopasowania (ang. <i>propensity score matching</i>), populacja T-DXd liczyła 58, a populacja komparatora 78 uczestników Schemat badania: T-DXd jako interwencja, ramucyrumab z paklitakselem jako komparator
Metodyka przeprowadzenia dopasowania: - Krok 1: wykluczenie pacjentów ze skrajnymi wartościami cech (ang. <i>propensity score trimming</i>); - Krok 2: dopasowanie populacji pod względem płci, wieku, statusu ECOG, pierwotnej lokalizacji nowotworu, indeksu masy ciała, funkcji nerek, liczby przerzutów, obecności przerzutów w wątrobie oraz czasu leczenia w pierwszej linii
Wyniki
Mediana OS : - Trastuzumab derukstekan: 11,6 mies. (95% CI : 9,0 – 20,5) ; - Ramucyrumab z paklitakselem: 6,2 mies. (95% CI : 4,5 – 10,0)
HR=0,39 (95% CI : 0,26 – 0,59) ; <i>p-value</i> < 0,0001

Verhoeven, 2023a [31]

Wnioski

Trastuzumab derukstekan zapewnia pacjentom z GC lub GEJC znacząco dłuższe przeżycie całkowite niż jego komparator, ramucyrumab z paklitakselem.

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba uczestników badania; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

9.2. Dane pierwotne

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano trzy publikacje niosące dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa (Shitara, 2024a), skuteczności (Shen, 2023a) oraz jakości życia (Henderson, 2024a). Charakterystykę i wyniki poszczególnych badań przedstawiają kolejno Tabela 48, Tabela 49 oraz Tabela 50.

Tabela 48. Charakterystyka i wyniki badania Shitara, 2024 z analizy dodatkowej

Shitara, 2024 [32]

Forma publikacji

Pełnotekstowa

Metodyka

Typ badania: Wieloośrodkowe, otwarte badanie typu *expanded access*

Kraj: Japonia

Cel: Ocena bezpieczeństwa terapii prowadzonej przy użyciu leku trastuzumab derukstekan

Punkty końcowe: SAEs

Pacjenci: uczestnicy spełniający kryteria włączenia do badania DESTINY-Gastric01, N=64

Schemat badania: T-DXd podawany w dawce 6,4 mg/kg masy ciała, i.v. co trzy tygodnie

Wyniki

Liczba wszystkich SAEs : n=17 (26,6%), w tym :

- SAEs spowodowane przyjęciem leku : n=10 (15,6%) ;
- SAEs prowadzące do przerwania terapii : n=4 (6,3%) ;
- SAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do przerwania terapii : n=3 (4,7%) ;
- SAEs prowadzące do redukcji dawki : n=5 (7,8%) ;
- SAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do redukcji dawki : n=5 (7,8%) ;
- SAEs prowadzące do przerwy w przyjmowaniu leku : n=5 (7,8%) ;
- SAEs spowodowane lekiem, prowadzące do przerwy w jego przyjmowaniu : n=4 (6,3%) ;
- SAEs prowadzące do zgonu pacjenta : n=6 (9,4%) ;
- SAEs spowodowane przyjęciem leku, prowadzące do zgonu pacjenta : n=1 (1,6%)

Przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD): n=3 (4,7%), w tym:

- W stopniu 1 – jeden przypadek ;
- W stopniu 2 – jeden przypadek ;
- W stopniu 3 – jeden przypadek

Liczba SAEs spowodowanych przyjęciem leku : n=10 (15,6%), w tym :

- Gorączka neutropeniczna : n=6 (9,4%) ;
- Biegunka : n=2 (3,1%) ;
- *Pneumonitis* : n=2 (3,1%) ;
- Anemia, zapalenie jelit, encefalopatia wątrobowa, mdłości, sepsa, spadek liczby płytek krwi, krwawienie górnego odcinka pokarmowego, zapalenie okrężnicy : po jednym przypadku

Shitara, 2024 [32]

Wnioski

Badanie potwierdziło profil bezpieczeństwa leku, obserwowane w badaniu DESTINY-Gastric01. Nie zidentyfikowano żadnych nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku trastuzumab derukstekan.

ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; SAE – poważne zdarzenie niepożądane leczenia (ang. *serious adverse event*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Tabela 49. Charakterystyka i wyniki badania Shen, 2023a z analizy dodatkowej

Shen, 2023a [33]

Forma publikacji

Abstrakt konferencyjny

Metodyka

Typ badania: Otwarte, jednoramienne badanie kliniczne 2 fazy, NCT04989816, DESTINY-Gastric06

Kraj: Chiny

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii prowadzonej przy użyciu leku trastuzumab derukstekan

Punkty końcowe: ORR, DoR, PFS, OS

Pacjenci: uczestnicy z potwierdzonym statusem HER2-dodatnim, mający zaawansowany GC lub GEJC, którzy otrzymali już co najmniej dwie terapie systemowe oparte na platynie i fluoropirymidynie, FAS: N= 73; ITT: N=95

Schemat badania: T-DXd podawany w dawce 6,4 mg/kg masy ciała, i.v. co trzy tygodnie

Wyniki

Skuteczność w grupie FAS :

- ORR potwierdzone przez niezależną komisję : n=21 (28,8%) ;
- ORR potwierdzone przez badacza : n=21 (28,8%) ;
- Mediana DoR : 7,9 mies. (95% CI : 4,6 – 8,8) ;
- Mediana PFS : 5,7 mies. (95% CI : 4,0 – 6,8) ;
- Mediana OS : 10,2 mies. (95% CI : 7,5 – 14,3) ;

Bezpieczeństwo w grupie ITT :

- Mediana czasu przyjmowania T-DXd : 3,4 mies. (zakres 0,4 – 14,5) ;
- AEs w stopniu 3 : n=70 (73,7%) ;
- Przerwanie leczenia z powodu AEs : n=12 (12,6%) ;
- Przerwanie leczenia z powodu AEs związanych z COVID-19 : n=12 (12,6%) ;

Przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD): n=3 (3,2%), w tym:

- W stopniu 1 – dwa przypadki :
- W stopniu 2 – jeden przypadek

Wnioski

Analiza wstępna wykazała klinicznie istotne i trwałe odpowiedzi na leczenie, z możliwym do opanowania profilem bezpieczeństwa.

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); COVID-19 – choroba koronawirusowa 19 (ang. *COronaVirus Disease 2019*); DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); FAS – cała populacja uczestników (ang. *full analysis set*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); ITT – populacja przeznaczona do leczenia (ang. *intention-to-treat*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N- liczba pacjentów w badaniu; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Tabela 50. Charakterystyka i wyniki badania Henderson, 2024a z analizy dodatkowej

Henderson, 2024a [34]
Forma publikacji
Poster konferencyjny ISPOR
Metodyka
Typ badania: Dyskusja z pacjentami i ich opiekunami Kraj: Stany Zjednoczone Cel: Poznanie potrzeb i obaw pacjentów z zaawansowanym GC lub GEJC oraz ocena terapii prowadzonej przy użyciu leku trastuzumab derukstekan Punkty końcowe: QoL, sondowanie <i>unmet needs</i> Pacjenci: • Chorzy z zaawansowanym GC lub GEJC, nie stosujący T-DXd: N=10; • Chorzy w początkowych stadiach GC lub GEJC, nie stosujący T-DXd: N=8; • Chorzy z zaawansowanym GC lub GEJC, leczeni T-DXd: N=5; Chorym w 22 przypadkach towarzyszyli opiekunowie Schemat badania: Trzy grupy dyskusyjne, których obrady nagrywano, poddano ocenie jakości po czym spisano adekwatne wyniki
Wyniki
<u>Ogólnie uzgodnione i potwierdzone przez uczestników spostrzeżenia :</u> • Pierwsze symptomy choroby są niespecyficzne, przez co postawienie diagnozy GC lub GEJC na wczesnym etapie zaawansowania jest trudne. Kilku uczestników dyskusji zgłosiło, że musieli domagać się badań i nalegało na poprawienie stopnia świadomości wczesnych objawów choroby wśród personelu medycznego ; • Wszyscy pacjenci i opiekunowie uważali, że ważne jest, aby pracownicy służby zdrowia lepiej wyjaśniali rolę testów biomarkerów i edukowali podopiecznych. Wielu rozmówców zgłosiło, że szukają informacji na własną rękę za pośrednictwem grup wsparcia, członków rodziny i wyszukiwarek internetowych; • Żaden pacjent/opiekun nie był w pełni zadowolony z obecnie dostępnych metod leczenia, głównie z powodu ich postrzeganego braku skuteczności, działań niepożądanych związanych z chemioterapią lub gastrektomią. Pacjenci/opiekunowie wyrazili chęć bardziej ukierunkowanych metod leczenia; • Pacjenci we wczesnym stadium zaawansowania nowotworu zgłaszali działania niepożądane, takie jak opóźnione opróżnianie, nudności/wymioty. Pacjenci w późnym stadium wskazywali ból, biegunkę i zmęczenie jako najbardziej uciążliwe działania niepożądane; • Wskazywane przez pacjentów strategie radzenia sobie z działaniami niepożądanymi to odpoczynek, sok śliwkowy, leki przeciwbólowe i wsparcie dietetyka; • Pacjenci, którzy byli szczegółowo informowani przez lekarzy byli ogólnie bardziej zadowoleni; • Część pacjentów wyrażała niezadowolenie z opieki medycznej, wspomnieli, że lekarze ich lekceważyli, słabo się komunikowali lub nie wydawali się być na bieżąco z najnowszymi metodami leczenia; • Wielu pacjentów zgłosiło, że musieli przestać pracować lub przejść na rentę inwalidzką; • Kilku pacjentów/opiekunów mówiło o wpływie GC lub GEJC na ich zdrowie psychiczne i o tym, jak lęk i depresja dodatkowo obniżają ich jakość życia; • Zarówno pacjenci jak i opiekunowie wyrażali braki zasobów na radzenie sobie z chorobą/opieką nad chorym w końcowej fazie choroby; • Tylko 4 pacjentów uczestniczyło w badaniu klinicznym, jednak wszyscy uczestnicy dyskusji mieli pozytywne nastawienie do badań klinicznych.
Wnioski
Pacjenci w późnym stadium nowotworu mieli większą wiedzę na temat T-DXd jako opcji leczenia. Ponadto pacjenci leczeni T-DXd mieli większą świadomość biomarkerów HER2 w porównaniu z innymi pacjentami. Istnieje potrzeba poprawy doświadczeń pacjentów z GC oraz GEJC i ich opiekunów. Największe obszary możliwości zdają się koncentrować na zwiększaniu świadomości wczesnych objawów, testach biomarkerów, opcjach leczenia, zarządzaniu AEs i komunikacji między pracownikami służby zdrowia a pacjentami.

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); N- liczba pacjentów w badaniu; T-DXd – trastuzumab derukstekan.

10. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Celem poszerzonej oceny bezpieczeństwa jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanego leku jakim jest trastuzumab derukstekan poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko bądź ujawniających się w długim okresie obserwacji. Zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania wyżej wymienionego leku, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Poszukiwano informacji na temat specjalnych środków bezpieczeństwa dotyczących substancji czynnej jaką jest trastuzumab derukstekan, występujący pod nazwą handlową Enhertu.

10.1. Alerty bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa dotyczących leku trastuzumab derukstekan (Enhertu).

10.2. Raportowane działania niepożądane

Niepożądane reakcje na lek (ang. *adverse drug reaction*, ADR), czyli szkodliwe zdarzenia występujące po podaniu leku, odnotowane w globalnej bazie danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zbierane są dla leku trastuzumab derukstekan od 2020 roku. W momencie zakończenia tej analizy (wrzesień 2024) jest ich łącznie 10 154. Szczegóły przedstawia Tabela 51.

Tabela 51. Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO [35]

Kategoria	Trastuzumab derukstekan n (%N)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 008 (6)
Zaburzenia sercowe	153 (1)
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	12 (0)
Choroby uszu i zaburzenia błędnika	42 (0)

Kategoria	Trastuzumab derukstekan n (%N)
Zaburzenia endokrynologiczne	9 (0)
Zaburzenia narządu wzroku	148 (1)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 421 (14)
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	4 347 (26)
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	204 (1)
Zaburzenia układu odpornościowego	26 (0)
Infekcje i infestacje	615 (4)
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	1 978 (12)
Utrudnienia w badaniach	1 148 (7)
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	501 (3)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	231 (1)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	368 (2)
Zaburzenia układu nerwowego	512 (3)
Problemy z produktem	23 (0)
Zaburzenia psychiatryczne	128 (1)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	86 (1)
Zaburzenia dotyczące układu rozrodczego i piersi	15 (0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 965 (12)
Zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej	638 (4)
Zaburzenia dotyczące funkcjonowania w społeczeństwie	53 (0)
Procedury chirurgiczne i medyczne	138 (1)
Zaburzenia naczyniowe	116 (1)
SUMA:	10 154

Stan na dzień 13.09.2024

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

Najczęstszymi kategoriami zgłaszanych ADR były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (26%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (14%).

10.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL)

Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL wnioskowanej interwencji przedstawia Tabela 52.

Tabela 52. Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL leku trastuzumab derukstekan (Enhertu) [7]

Środki ostrożności przedstawione w ChPL Trastuzumab derukstekan (Enhertu)	
Powszechne	
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc	Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD) i/lub zapalenia płuc w związku ze stosowaniem leku Enhertu. Obserwowano przypadki śmiertelne. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zgłaszali kaszel, duszność, gorączkę i/lub wszelkie nowe lub nasilające się objawy ze strony układu oddechowego.
Neutropenia	W badaniach klinicznych Enhertu zgłaszano przypadki neutropenii, w tym gorączkowej neutropenii zakończonej zgonem. Przed rozpoczęciem stosowania Enhertu i przed podaniem każdej dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy wykonać pełną morfologię krwi. W zależności od nasilenia neutropenii Enhertu może wymagać przerwania lub zmniejszenia dawki.
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	Podczas terapii anty-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Przed rozpoczęciem stosowania Enhertu należy wykonać standardowe badanie czynności serca w regularnych odstępach czasu.
Toksyczność dla zarodka i płodu	Enhertu może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w czasie ciąży skutkowało przypadkami małowodzia objawiającymi się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami szkieletowymi i śmiercią noworodka. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.
Dotyczące populacji specjalnych	
Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby	Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topoizomerazy I, Enhertu należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby

ChPL - charakterystykach produktu leczniczego; HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); ILD - choroba śródmiąższowa płuc (ang. *interstitial lung disease*).

11. Dyskusja

Trastuzumab derukstekan (T-DXd) zyskał uznanie jako obiecująca opcja terapeutyczna dla pacjentów z HER2-dodatnim rakiem żołądka (GC) oraz rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC), którzy doświadczyli progresji choroby po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Dowody kliniczne, w tym wyniki z badań DESTINY-Gastric01 oraz DESTINY-Gastric02, ukazują znaczną przewagę T-DXd nad tradycyjnymi terapiami w drugiej oraz trzeciej i kolejnych liniach leczenia.

Niniejsze opracowanie miało na celu porównanie skuteczności omawianego leku ze skutecznością wybranych komparatorów: ramucyrumabu z paklitakselem oraz triflurydyny z typiracylem, odpowiednio w drugiej oraz trzeciej i kolejnych liniach stosowania. Obydwa komparatory są lekami stosowanymi w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [7].

Wyniki badania DESTINY-Gastric01, które miało na celu ocenę skuteczności leku trastuzumab derukstekan w porównaniu do chemioterapii, wskazują na poprawę zarówno czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i całkowitego czasu przeżycia. [REDACTED]

[REDACTED] Potwierdza to również zestawienie wyników badania klinicznego z danymi RWD, gdzie ryzyko śmierci pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją było o 61% niższe niż tych, którzy stosowali komparator. Wydłużenie przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego ma istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza dla pacjentów, dla których dostępne terapie były dotychczas ograniczone.

Również w przypadku trzeciej linii leczenia, trastuzumab derukstekan wykazał przewagę nad komparatorem, tj. triflurydyną z typiracylem. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki te potwierdzają odnalezione badania wtórne - w metaanalizie Zhang, 2023 wykazano istotnie wyższą efektywność wnioskowanej interwencji w zakresie OS, PFS oraz wskaźnika uzyskanych odpowiedzi na leczenie.

Trastuzumab deruxtecan charakteryzuje się przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, choć istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak choroby śródmiąższowe płuc i toksyczność hematologiczna. Około 15-19% chorych przyjmujących T-DXd przerywa leczenie z powodu działań niepożądanych występujących po zażyciu leku.

Wyniki analizy jakości życia, przeprowadzonej metodą Q-TWiST, i porównujących doświadczenia chorych otrzymujących wnioskowaną interwencję lub standardową chemioterapię sugerują, że pacjenci leczeni T-DXd doświadczają dłuższego czasu przeżycia bez objawów choroby oraz bez objawów toksyczności leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących chemioterapię.

Podsumowując, trastuzumab derukstekan wykazuje istotne korzyści w porównaniu z dotychczas stosowanymi terapiami w leczeniu zaawansowanego raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego i stanowi tym samym istotny postęp w leczeniu pacjentów z zaawansowanym HER2-dodatnim GC/GEJC. Dalsze badania oraz monitoring pacjentów są niezbędne w celu optymalizacji terapii i minimalizacji ryzyka działań niepożądanych, co może przyczynić się do poprawy wyników leczenia i jakości życia pacjentów.

Zapewnienie chorym na zaawansowane nowotwory połączenia żołądkowo-przełykowego oraz żołądka dostępu do najlepszych leków, pozwalających na zminimalizowanie cierpienia wynikającego z choroby, toksycznych terapii, inwazyjnej chirurgii i częstej kacheksji spowodowanej niedożywieniem powinno być kwestią bezdyskusyjną. Ważne jest rozszerzanie wachlarza dostępnych leków tak, aby jak największa liczba pacjentów mogła skorzystać ze skutecznych leków, optymalnie dobranych do ich potrzeb. W tym kontekście zwiększenie liczby leków dostępnych w programie lekowym B.58 „*Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)*” staje się potrzebą, która wymaga zaspokojenia.

12. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego opracowania należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań), jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podstawę przeprowadzonej analizy stanowią dwa badania kliniczne: badania DESTINY-Gastric01 oraz DESTINY-Gastric02.

Analiza przeprowadzona w oparciu o wymienione badania cechuje się jednak pewnymi ograniczeniami:

- Zidentyfikowane badania mają charakter badań otwartych, nie zapewniają zaślepienia wśród uczestników badania i badaczy.
Świadomość pacjenta na temat przynależności do ramienia interwencji lub komparatora (lub, jak w przypadku jednoramiennego badania DESTINY-Gastric02 pewność pacjenta, że otrzymuje badany lek) może mieć wpływ na zgłaszane przez niego zdarzenia niepożądane, natomiast świadomość badaczy może potencjalnie wpływać na ich interpretację. W obu omawianych badaniach głównym punktem końcowym było ORR, które jest z natury obiektywne, dodatkowo wynik miał być potwierdzany przez niezależną komisję centralną zgodnie z kryteriami RECIST. Brak zaślepienia zdaje się być więc ograniczeniem głównie w kontekście oceny niektórych ze zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, wyczerpanie, mdłości) oraz w ocenie jakości życia, będącej ze swej natury subiektywnym punktem końcowym.
- Z uwagi na to, że badanie DESTINY-Gastric02, przeprowadzone wśród pacjentów leczonych w drugiej linii, jest badaniem jednoramiennym, konieczne stało się przeprowadzenie porównania pośredniego, poprzedzone wykonaniem MAIC pomiędzy poszczególnymi populacjami pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją a lekami, które w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego zostały wytypowane na jej komparatory.
- Porównanie MAIC wymaga szczegółowego porównania kryteriów włączenia i wykluczenia z obejmowanych porównaniem badań. W badaniach nad lekiem trastuzumab derukstekan wszyscy uczestnicy musieli posiadać status HER2-dodatni, co jest kluczowe dla skuteczności terapii anty-HER2. Natomiast w badaniach nad komparatorami w badaniach RAINBOW (ramucyrumab + paklitaksel) i TAGS (triflurydyna/typiracyl), populacja badana nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, gdyż status HER2 nie był wymagany dla włączenia pacjentów.

Ekspresja HER2 jest istotnym czynnikiem modyfikującym skuteczność terapii celowanych na receptor HER2. Oznacza to, że pacjenci, u których nie stwierdzono obecności tej ekspresji, mogą reagować na leczenie w sposób odmienny.

Brak możliwości dokładnego dopasowania populacji pacjentów stosujących komparatory do populacji docelowej z HER2-dodatnim nowotworem oraz konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego stanowi istotne ograniczenie w ocenie porównywalności wyników tych badań. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę mechanizm działania terapii stosowanych w RAINBOW i TAGS, założono, że ich efektywność również dotyczy pacjentów z ekspresją HER2, nawet jeśli nie stanowiło to kryterium włączenia.

- Badanie DESTINY-Gastric02 obejmowało wyłącznie pacjentów wcześniej leczonych trastuzumabem, co odróżnia je od badań RAINBOW i TAGS, w których pacjenci otrzymywali wcześniejszą chemioterapię. Różnice w terapii wyjściowej mogą mieć wpływ na interpretację wyników

Pomimo wymienionych ograniczeń, zidentyfikowane badania wnoszą cenną i obszerną wiedzę na temat przebiegu leczenia pacjentów z zaawansowanym GC oraz GEJC za pomocą leku trastuzumab derukstekan.

13. Wnioski

Trastuzumab derukstekan stanowi obiecującą opcję terapeutyczną dla pacjentów z HER2-dodatnim nowotworem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe. Wyniki MAIC oparte na badaniach klinicznych, w tym DESTINY-Gastric01 i DESTINY-Gastric02, wykazują istotną przewagę wnioskowanej interwencji nad zidentyfikowanymi komparatorami, tj. ramucyrumabem z paklitakselem oraz triflurydyną z typiracylem. Trastuzumab derukstekan nie tylko wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia, ale również poprawia jakość życia pacjentów poprzez wydłużenie czasu bez objawów choroby oraz toksyczności leczenia.

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 53. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(stomach or stomachs or stomachs or ventriculus or stomach structure).ab,tx.	337 612
2	gastric.ab,tx.	612 228
3	((esophagogastric or oesophagogastric or cardioesophageal or gastroesophageal or gastrooesophageal or cardio oesophageal or gastro oesophageal or gastro esophageal) and junction).ab,tx.	32 209
4	1 or 2 or 3	808 348
5	(neoplasm or neoplasms or tumor or tumour or neoplastic disease or neoplasia or tumors or tumours or neoformation or neoplasias or carcinoma or carcinomas or carcinomata or tumors malignant epithelial or malignant tepithelial tumors or malignant epithelial tumor or malignant epithelial neoplasms or malignant epithelial neoplasm or epithelial tumors malignant or epithelial neoplasm malignant or epithelial carcinoma or epitheliomas or adenocarcinoma or adenocarcinomas or malignant adenomas or malignant adenoma or adenomas malignant or adenoma malignant).ab,tx.	4 433 337
6	4 and 5	314 337
7	(trastuzumab deruxtecan or T-DXd or enhertu).ab,tx.	1 738
8	(ramucirumab or cyramza).ab,tx.	3 860
9	(lonsurf or (trifluridine and tipiracil)).ab,tx.	1 065
10	7 or 8 or 9	6 416
11	6 and 10	1 824
12	Remove duplicates from 11	1 534
aktualizacja wyszukiwania: 45 nowych rekordów		

Data wyszukiwania: 23.07.2024, aktualizacja wyszukiwania: 20.09.2024

Tabela 54. Strategia wyszukiwania – EMBASE (via Embase) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	"stomach OR stomachs OR stomachs OR ventriculus"	605 287
2	"gastric"	448 468
3	"((esophagogastric OR oesophagogastric OR cardioesophageal OR gastroesophageal OR gastrooesophageal OR cardio) AND oesophageal OR gastroesophageal) AND junction"	16 755
4	"neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumour OR neoplastic OR neoplasia OR neoformation OR neoplasias OR carcinoma OR carcinomas OR carcinomata OR malignant OR adenoma"	5 475 347
5	"trastuzumab AND deruxtecan OR 't dxd' OR enhertu"	2 402
6	"cyramza OR ramucirumab"	5 509

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
7	"lonsurf OR (trifluridine AND tipiracil)"	1 875
8	"trastuzumab AND deruxtecan OR 't dxd' OR enhertu OR ramucirumab OR cyramza OR (trifluridine AND tipiracil) OR lonsurf"	9 343
9	"(stomach OR stomachs OR stomachs OR ventriculus) OR gastric OR (((esophagogastric OR oesophagogastric OR cardioesophageal OR gastroesophageal OR gastroesophageal OR cardio) AND oesophageal OR gastroesophageal) AND junction)"	740 227
10	"(neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumour OR neoplastic OR neoplasia OR neoformation OR neoplasias OR carcinoma OR carcinomas OR carcinomata OR malignant OR adenoma) AND ((stomach OR stomachs OR stomachs OR ventriculus) OR gastric OR (((esophagogastric OR oesophagogastric OR cardioesophageal OR gastroesophageal OR gastroesophageal OR cardio) AND oesophageal OR gastroesophageal) AND junction)))"	240 029
11	"(trastuzumab AND deruxtecan OR 't dxd' OR enhertu) OR (cyramza OR ramucirumab) OR (lonsurf OR (trifluridine AND tipiracil))"	9 343
12	"((neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumour OR neoplastic OR neoplasia OR neoformation OR neoplasias OR carcinoma OR carcinomas OR carcinomata OR malignant OR adenoma) AND ((stomach OR stomachs OR stomachs OR ventriculus) OR gastric OR (((esophagogastric OR oesophagogastric OR cardioesophageal OR gastroesophageal OR gastroesophageal OR cardio) AND oesophageal OR gastroesophageal) AND junction))) AND ((trastuzumab AND deruxtecan OR 't dxd' OR enhertu) OR (cyramza OR ramucirumab) OR (lonsurf OR (trifluridine AND tipiracil)))"	1 632
13	"((neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumour OR neoplastic OR neoplasia OR neoformation OR neoplasias OR carcinoma OR carcinomas OR carcinomata OR malignant OR adenoma) AND ((stomach OR stomachs OR stomachs OR ventriculus) OR gastric OR (((esophagogastric OR oesophagogastric OR cardioesophageal OR gastroesophageal OR gastroesophageal OR cardio) AND oesophageal OR gastroesophageal) AND junction))) AND ((trastuzumab AND deruxtecan OR 't dxd' OR enhertu) OR (cyramza OR ramucirumab) OR (lonsurf OR (trifluridine AND tipiracil))) AND ([english]/lim OR [polish]/lim) AND [humans]/lim AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)"	1 448
aktualizacja wyszukiwania: 31 nowych rekordów		

Data wyszukiwania: 25.07.2024, aktualizacja wyszukiwania: 20.09.2024

Tabela 55. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (via Wiley) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	Trastuzumab deruxtecan OR T-DXd OR Enhertu.ti,a (Word variations have been searched)	213
2	gastric OR stomach OR ventriculus OR esophagogastric or oesophagogastric or cardioesophageal or gastroesophageal or gastroesophageal or cardio oesophageal or gastro oesophageal or gastro esophageal.ti,ab (Word variations have been searched)	46 081
3	1 and 2	42
aktualizacja wyszukiwania: 2 nowe rekordy		

Data wyszukiwania: 25.07.2024, aktualizacja wyszukiwania: 20.09.2024

Tabela 56. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	Gastroesophageal Junction OR GEJ OR gastric OR stomach Other terms: DS-8201a OR trastuzumab deruxtecan OR t-DXd Adult (18 - 64), Older adult (65+) Phase: 2, 3, 4 Studies with results	4
aktualizacja wyszukiwania: 0 nowych rekordów		

Data wyszukiwania: 25.07.2024, aktualizacja wyszukiwania: 20.09.2024

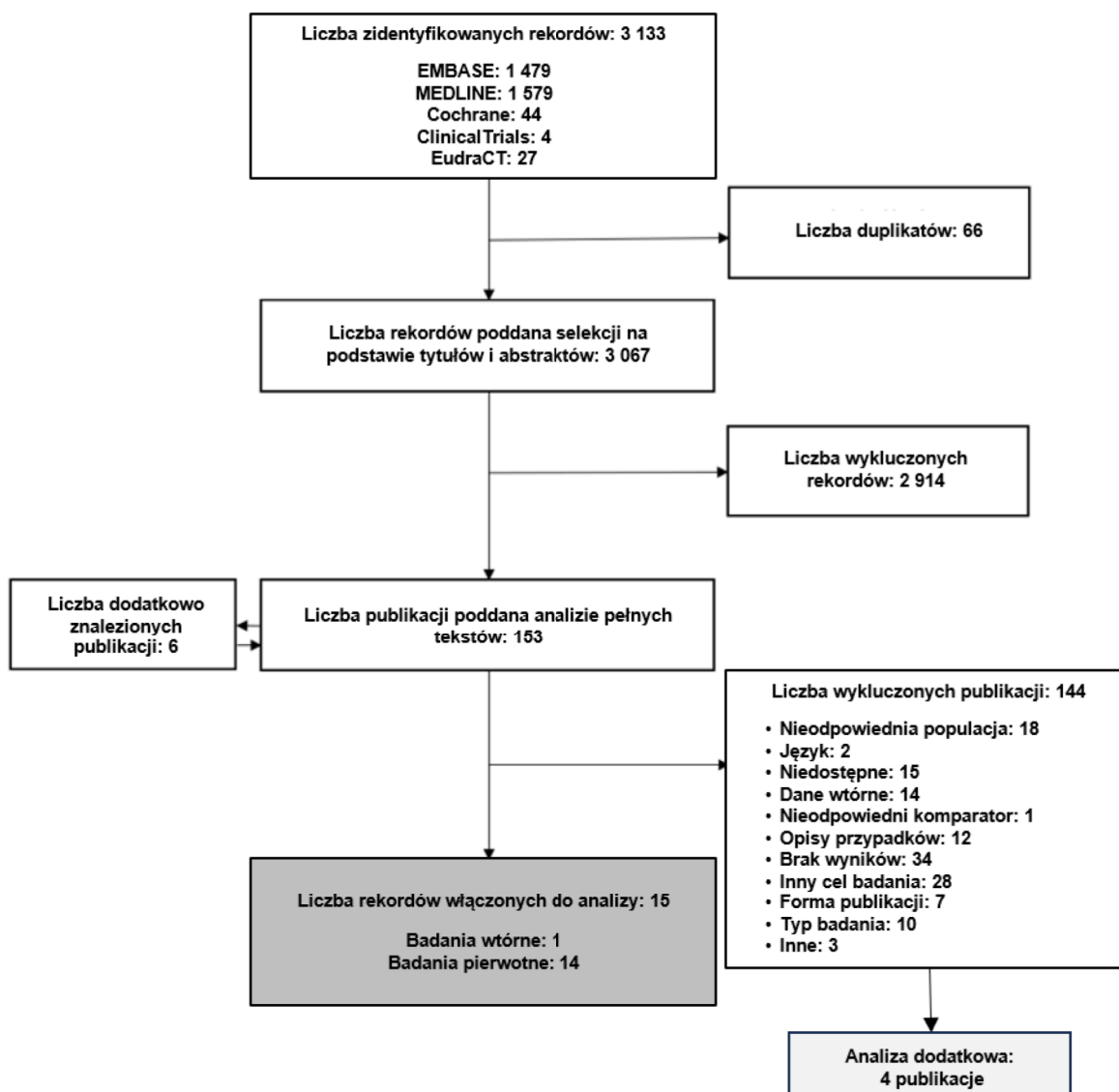
Tabela 57. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(DS-8201a OR trastuzumab deruxtecan OR t-DXd) AND (junction OR gastric OR stomach) Adult, Elderly Completed, Ongoing Phase II, III, IV Trials with results	24
aktualizacja wyszukiwania: 3 nowe rekordy		

Data wyszukiwania: 25.07.2024, aktualizacja wyszukiwania: 20.09.2024

14.2. Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA

Rysunek 23. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA



PRISMA - Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses.

14.3. Publikacje odrzucone na etapie czytania pełnych tekstów

Wszystkie rekordy, które przeszły przez etap czytania tytułów i abstraktów a zostały wykluczone z udziału w analizie przedstawia Tabela 58. Publikacje, które mimo niespełnienia kryteriów włączenia do analizy zostały uwzględnione w analizie dodatkowej, zaznaczono kolorem różowym.

Tabela 58. Publikacje wykluczone z analizy na etapie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Publikacja
Niezgodność populacji	
1	Shitara K, Falcone A, Fakih MG, et al. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil-Containing Combinations in Colorectal Cancer and Other Advanced Solid Tumors: A Systematic Review. <i>Oncologist</i> . 2024;29(5):e601-e615. doi:10.1093/oncolo/oyae007
2	Sato S, Kunisaki C, Tamura Y, et al. Ramucirumab Plus Paclitaxel as a Second-line Chemotherapy in Older Adults With Advanced Gastric Cancer (YCOG1601). <i>Anticancer Res</i> . 2023;43(12):5663-5670. doi:10.21873/anticancer.16771
3	Wasselin J, et al. 1454P PARAFIRIGAST: Paclitaxel/ramucirumab versus FOLFIRI as second line chemotherapy of metastatic gastric cancer: An AGEO multicenter comparative study with a propensity score analysis. <i>Annals of Oncology</i> . Volume 31, SUPPLEMENT 4, S912-S913, September 2020 DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1960
4	Lorenzen S, Schwarz A, Pauligk C, et al. Ramucirumab plus irinotecan / leucovorin / 5-FU versus ramucirumab plus paclitaxel in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, who failed one prior line of palliative chemotherapy: the phase II/III RAMIRIS study (AIO-STO-0415). <i>BMC Cancer</i> . 2023;23(1):561. Published 2023 Jun 19. doi:10.1186/s12885-023-11004-z
5	Nasca V, et al. 498TiP Adjuvant trastuzumab deruxtecan plus fluoropyrimidine versus standard chemotherapy in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer patients with persistence of minimal residual disease in liquid biopsy after pre-operative chemotherapy and radical surgery: The TRINITY trial. Upper digestive – Esophageal and gastric cancers Volume 35, SUPPLEMENT 1, S198-S199, June 2024 DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.410
6	Shitara K, et al. Exploratory analysis of the impact of prior immune checkpoint inhibitor (ICI) on trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) clinical outcomes and biomarkers (BM) in DESTINY-Gastric01 (DG-01), a randomized, phase 2, multicenter, open-label study in patients (pts) with HER2+ advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.322
7	Yamaguchi K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Treatment-Naïve Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Exploratory Cohort Results in a Phase II Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2023;41(4):816-825. doi:10.1200/JCO.22.00575
8	Takahari D, et al. Phase 2 study of trastuzumab deruxtecan as neoadjuvant treatment for HER2-positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (EPOC2003).. <i>JCO</i> 42, 309-309(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.309
9	Takahari D, et al. Phase 2 study of trastuzumab deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (EPOC2003).. <i>JCO</i> 40, TPS4161-TPS4161(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4161
10	Park YH, et al. Pooled analysis on characteristics of nausea and vomiting in patients receiving trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in clinical studies.. <i>JCO</i> 42, 12118-12118(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.12118
11	Tamimi F, Mittal A, Valiente CM, Di Iorio M, Al-Showbaki I, Nadler M, Amir E. Toxicity profile of single agent trastuzumab deruxtecan in solid tumors: A meta-analysis [abstract]. In: Proceedings of the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2023;83(5 Suppl):Abstract nr P4-07-02.
12	Xu H, Zhang H, Guo W, et al. Safety and efficacy profile of Trastuzumab deruxtecan in solid cancer: pooled reanalysis based on clinical trials. <i>BMC Cancer</i> . 2022;22(1):923. Published 2022 Aug 26. doi:10.1186/s12885-022-10015-6
13	Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease (ILD) in 8 single-arm trastuzumab deruxtecan (T-DXd) studies [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2021; 2021 Apr 10-15 and May 17-21. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2021;81(13_Suppl):Abstract nr CT167. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT167
14	Di Bartolomeo, M., Niger, M., Tirino, G. et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. <i>Targ Oncol</i> 13, 227–234 (2018). https://doi.org/10.1007/s11523-018-0562-5
15	De Vita F, Borg C, Farina G, et al. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: subgroup analysis from RAINBOW study [published correction appears in Future Oncol. 2021 Sep;17(25):3409. doi: 10.2217/fon-2019-0243c1]. <i>Future Oncol</i> . 2019;15(23):2723-2731. doi:10.2217/fon-2019-0243
16	Muro K, Oh SC, Shimada Y, et al. Subgroup analysis of East Asians in RAINBOW: A phase 3 trial of ramucirumab plus paclitaxel for advanced gastric cancer. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2016;31(3):581-589. doi:10.1111/jgh.13153
17	Xu R, et al. A randomized, multicenter, double-blind, phase III study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease

Lp.	Publikacja
	progression on first-line chemotherapy with platinum and fluoropyrimidine.. JCO 39, 199-199(2021). DOI:10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.199
18	Xu RH, Zhang Y, Pan H, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(12):1015-1024. doi:10.1016/S2468-1253(21)00313-7
Język inny niż polski lub angielski	
19	Amagai H, Sasagawa S, Koide Y, et al. <i>Gan To Kagaku Ryoho</i> . 2023;50(7):813-816. [A Patient with AFP-Producing Gastric Cancer and Stenosis Who Regained Oral Intake Capabilities after T-DXd Treatment]
20	Saito K, Kaneko R, Kamio T, Kamiyama E, Muto R, Sugihara M. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2021;156(1):47-51. doi:10.1254/fpj.20076 [Pharmacological and clinical study results of trastuzumab deruxtecan (T-DXd, ENHERTU®)]
Publikacje niedostępne	
21	Sonbol MB, Pathak S, Bekaii-Saab T. The treatment landscape for gastroesophageal adenocarcinomas. Clin Adv Hematol Oncol. 2022;20(3):169-177.
22	Kalmuk J, Rinder D, Heltzel C, Lockhart AC. An overview of the preclinical discovery and development of trastuzumab deruxtecan: a novel gastric cancer therapeutic. Expert Opin Drug Discov. 2022;17(5):427-436. doi:10.1080/17460441.2022.2050692
23	Kang C. Trastuzumab Deruxtecan: A Review in Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma. Target Oncol. 2023;18(6):981-989. doi:10.1007/s11523-023-00998-y
24	Ma P, Tian H, Shi Q, et al. High risks adverse events associated with trastuzumab emtansine and trastuzumab deruxtecan for the treatment of HER2-positive/mutated malignancies: a pharmacovigilance study based on the FAERS database. Expert Opin Drug Saf. 2023;22(8):685-696. doi:10.1080/14740338.2023.2204228
25	Dhanasopon AP. New molecular and immunologic targets of therapy for esophageal cancer and the prospects for ongoing and future clinical trials. J Surg Oncol. 2023;127(2):239-243. doi:10.1002/jso.27194
26	Neupane, N., Thapa, S., Bhattarai, A. et al. Opportunities and Challenges for a Histology-Agnostic Utilization of Trastuzumab Deruxtecan. Curr Oncol Rep 25, 1467–1482 (2023). https://doi.org/10.1007/s11912-023-01469-3
27	Zouein J, Karam E, Strickler JH, Kourie HR. Trastuzumab-Deruxtecan: Redefining HER2 as a Tumor Agnostic Biomarker. Target Oncol. Published online July 4, 2024. doi:10.1007/s11523-024-01079-4
28	Alcindor T. Immunotherapy in Gastric Cancer-Choosing Methods or Results. JAMA Oncol. 2024;10(6):704-705. doi:10.1001/jamaoncol.2023.7262
29	Cann C, Ciombor KK. Systemic therapy for gastric cancer: Perioperative strategies and beyond. J Surg Oncol. 2022;125(7):1151-1160. doi:10.1002/jso.26834
30	Ilson DH. Second-Line Trastuzumab for HER2+ Advanced Gastric Cancer. NEJM Journal Watch. Oncology and Hematology Jul 1, 2020
31	Zheng Y, Shen G, Zhang C, et al. Efficacy of anti-HER2 drugs in the treatment of patients with HER2-mutated cancers: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med. 2023;23(7):3205-3216. doi:10.1007/s10238-023-01072-7
32	Zhang L, Shen D, Yu L, et al. Is antibody-drug conjugate a rising star for clinical treatment of solid tumors? A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;177:103758. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103758
33	Ilson DH. Trastuzumab Deruxtecan for HER2-Positive Esophagogastric Cancer in U.S. and European Patients. NEJM Journal Watch. Oncology and Hematology Aug 30, 2023
34	Impact of Genomic Alterations on Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan Against Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Advanced Gastric Cancer. JCO Precis Oncol 8, e2300681(2024). DOI:10.1200/PO.23.00681
35	Terashima T, Yamashita T, Takabatake H, et al. Successful second conversion surgery after trastuzumab deruxtecan for recurrent HER2-positive gastric cancer. Clin J Gastroenterol. 2023;16(3):330-335. doi:10.1007/s12328-023-01764-3
Dane wtórne do innych publikacji	
36	Carlson R. Gastric Cancer: RAINBOW Subanalysis Shows Paclitaxel-Ramucirumab Efficacy in Western Patients. https://nursing.ceconnection.com/ovidfiles/00130989-201408250-00006.pdf
37	Ilson DH. Trastuzumab Deruxtecan for Previously Treated HER2+ Gastric Cancer. NEJM Journal Watch. Oncology and Hematology Jun 11, 2020

Lp.	Publikacja
38	Shitara K. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer: a plain language summary of the DESTINY-Gastric01 study. <i>Future Oncol.</i> 2024;20(2):59-70. doi:10.2217/fon-2023-0245
39	Yamaguchi K, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01).. <i>JCO</i> 39, 4048-4048(2021). DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4048
40	Sasako M. Ramucirumab: second-line therapy for gastric cancer. <i>Lancet Oncol.</i> 2014;15(11):1182-1184. doi:10.1016/S1470-2045(14)70464-4
41	Mehta R, Kommalapati A, Kim RD. The Impact of Ramucirumab Treatment on Survival and Quality of Life in Patients with Gastric Cancer. <i>Cancer Manag Res.</i> 2020;12:51-57. Published 2020 Jan 7. doi:10.2147/CMAR.S199827
42	Yamaguchi et al. O-11 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A randomized, phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY-Gastric01). doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.064
43	Kang C, Dhillon S, Deeks ED. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Gastric Cancer [published correction appears in <i>Drugs.</i> 2019 Oct;79(15):1727. doi: 10.1007/s40265-019-01199-6]. <i>Drugs.</i> 2019;79(14):1583-1590. doi:10.1007/s40265-019-01195-w
44	Yamaguchi K, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma: final overall survival results from a randomised, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY GASTRIC-01). <i>ASCO Annual Meeting</i> , 2021
45	Yen CJ, et al. Ramucirumab in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Learnings from East Asian data. <i>Journal of Cancer Research and Practice</i> Volume 5, Issue 2, June 2018, Pages 43-46 https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2018.03.001
46	Shitara k, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: A randomized, phase II, multicenter, open-label study (DESTINY-Gastric01).. <i>JCO</i> 38, 4513-4513(2020). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4513
47	Wilke H, et al. O-0006 RAINBOW: A GLOBAL, PHASE 3, DOUBLE-BLIND STUDY OF RAMUCIRUMAB PLUS PACLITAXEL VERSUS PLACEBO PLUS PACLITAXEL IN THE TREATMENT OF GASTRIC CANCER FOLLOWING DISEASE PROGRESSION: WESTERN POPULATION SUBGROUP. <i>Annals of Oncology</i> 25 (2): ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu1936
48	Van Cutsem E, et al. Primary Analysis of a Phase 2 Single-Arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Western Patients With HER2-Positive (HER2+) Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer Who Progressed on or After a Trastuzumab-containing Regimen. <i>ESMO 2021 congress</i>
49	Ku GY, et al. 1205MO Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Volume 33, SUPPLEMENT 7, S1100, September 2022 DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1323
Nieodpowiedni komparator	
50	Yamaguchi K, Fujitani K, Nagashima F, et al. Ramucirumab for the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- or fluoropyrimidine-containing combination therapy in Japanese patients: a phase 2, open-label study. <i>Gastric Cancer.</i> 2018;21(6):1041-1049. doi:10.1007/s10120-018-0811-4
Opisy przypadków	
51	Matsubara Y, Ando T, Hosokawa A, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach: A Response to Combination Chemotherapy Consisting of Ramucirumab Plus Paclitaxel. <i>Intern Med.</i> 2018;57(5):671-675. doi:10.2169/internalmedicine.9369-17
52	Chakrabarti S, Dong H, Paripati HR, Ross HJ, Yoon HH. First Report of Dramatic Tumor Responses with Ramucirumab and Paclitaxel After Progression on Pembrolizumab in Two Cases of Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma. <i>Oncologist.</i> 2018;23(7):840-843. doi:10.1634/theoncologist.2017-0561
53	Amrane, Karim MD*, Querellou, Solène MD†,‡; Schick, Ulrike MD, PhD§; Abgral, Ronan MD, PhD†,‡; Metges, Jean-Philippe MD*. Complete Metabolic Response Assessed by FDG PET/CT to Paclitaxel-Ramucirumab in Patients With Metastatic Gastroesophageal Junction Cancer. <i>Clinical Nuclear Medicine</i> 45(2):p 127-128, February 2020. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002882

Lp.	Publikacja
54	Nozawa K, Narita Y, Hosoda W, Muro K. Dramatic Response in a Patient with Metastatic Gastric Cancer Using Trifluridine/Tipiracil after Rapid Disease Progression while on Nivolumab. <i>Case Rep Oncol.</i> 2020;13(3):1381-1386. Published 2020 Nov 30. doi:10.1159/000510405
55	Gil-Delgado MA, Lucidarme O, Bachet JB, Mahi N, Khayat D. Long-Term Survival in Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Ramucirumab. <i>Case Rep Gastroenterol.</i> 2018;12(2):532-539. Published 2018 Aug 31. doi:10.1159/000490906
56	Ngan RK. Outcomes of Third-Line Trastuzumab Deruxtecán in a Patient with De Novo Stage 4 HER2-Positive Gastric Adenocarcinoma with Enteroblastic Differentiation: A Case Report. <i>Life (Basel).</i> 2023;13(9):1851. Published 2023 Aug 31. doi:10.3390/life13091851
57	Ogata T, Fujita Y, Muro K. Dramatic Response to Trastuzumab Deruxtecán Rechallenge in a Patient with HER2-Positive Gastric Cancer: A Case Report. <i>Am J Case Rep.</i> 2022;23:e935600. Published 2022 Mar 4. doi:10.12659/AJCR.935600
58	Suzuki N, Odawara N, Fujisawa G, et al. Sustained Clinical Complete Response after Discontinuation of Trastuzumab-deruxetecan Due to Interstitial Pneumonia for HER2-positive Gastric adenocarcinoma with Enteroblastic Differentiation (GAED): A Case Report. <i>Intern Med.</i> Published online June 6, 2024. doi:10.2169/internalmedicine.3155-23
59	Stankowicz M, Mauro L, Harnden K, Pennisi A. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting with Trastuzumab Deruxtecán: A Case Series. <i>Breast Care (Basel).</i> 2021;16(4):408-411. doi:10.1159/000511049
60	Yamane H, Sugiyama Y, Komo T, et al. Long-Term Complete Response to Trastuzumab Deruxtecán in a Case of Unresectable Gastric Cancer. <i>Case Rep Oncol.</i> 2024;17(1):463-470. Published 2024 Mar 8. doi:10.1159/000537845
61	Yoshida J, Sugiyama K, Satoh M, Shiraishi K, Nishibori R, Kitagawa C. Efficacy of trastuzumab deruxtecán in an advanced gastric cancer patient with brain metastasis. <i>Curr Probl Cancer.</i> 2021;45(6):100757. doi:10.1016/j.cuprob.2021.100757
62	Yamada, E., Iwasaki, K., Barroga, E. et al. Clinical complete response after trastuzumab deruxtecán 6th-line treatment for postoperative gastric cancer recurrence: a case report. <i>surg case rep</i> 10, 149 (2024). https://doi.org/10.1186/s40792-024-01954-2
Brak przydatnych wyników	
63	Yick CLJ, et al. P-169 Outcomes of metastatic gastroesophageal cancer patients treated with third line therapy: a 5-year retrospective analysis at a single centre. <i>Annals of Oncology.</i> Volume 27, SUPPLEMENT 2, ii50, June 2016 DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdw199.163
64	Shitara K, et al. A phase II, multicenter, open-label study of [fam-] trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing gastric cancer. <i>Annals of Oncology.</i> Volume 29, Suppl. 9, Nov 2018
65	Fuchs C, et al. A phase II trial of [fam-] trastuzumab deruxtecán (T-DXd, DS-8201a) in subjects with HER2-positive, unresectable, or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. <i>JCO</i> 38, TPS460-TPS460(2020). DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.TPS460
66	Fuchs C, et al. P-184 A phase 2 trial of trastuzumab deruxtecán (T-DXd, DS-8201) in patients with HER2-positive, unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. <i>Annals of Oncology</i> Volume 31, Issue S3, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.266
67	Shitara K, et al. A phase II, multicenter, open-label study of [fam-] trastuzumab deruxtecán (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing gastric cancer. <i>JCO</i> 37, TPS180-TPS180(2019). DOI:10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.TPS180
68	Tsang ES, Lim HJ, Renouf DJ, Davies JM, Loree JM, Gill S. Real-world treatment attrition rates in advanced esophagogastric cancer. <i>World J Gastroenterol.</i> 2020;26(39):6027-6036. doi:10.3748/wjg.v26.i39.6027
69	Kim IH. Emerging Targets for Systemic Treatment of Gastric Cancer: HER2 and Beyond. <i>J Gastric Cancer.</i> 2024;24(1):29-56. doi:10.5230/jgc.2024.24.e6
70	Alsina M, et al. Antiangiogenic therapies in gastric cancer: trusting the pathway. <i>Annals of Oncology.</i> Volume 27, ISSUE 12, P2141-2143, December 2016 DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdw541
71	Radford M, Abushukair H, Hentzen S, Cavalcante L, Saeed A. Targeted and Immunotherapy Approaches in HER2-Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A New Era. <i>J Immunother Precis Oncol.</i> 2023;6(3):150-157. Published 2023 Jun 22. doi:10.36401/JIPO-22-36
72	Pericay C, Rivera F, Gomez-Martin C, Nuñez I, Cassinello A, Imedio ER. Positioning of second-line treatment for advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. <i>Cancer Med.</i> 2016;5(12):3464-3474. doi:10.1002/cam4.941
73	Kuijper SC, Pape M, Haj Mohammad N, van Voorthuizen T, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM. SOURCE beyond first-line: A survival prediction model for patients with metastatic esophagogastric adenocarcinoma after failure of first-line palliative systemic therapy. <i>Int J Cancer.</i> 2023;152(6):1202-1209. doi:10.1002/ijc.34385

Lp.	Publikacja
74	Real-world comparison of treatment outcomes between advanced esophagogastric junction adenocarcinoma and gastric adenocarcinoma.. JCO 42, 267-267(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.267
75	Hu HH, Wang SQ, Zhao H, Chen ZS, Shi X, Chen XB. HER2+ advanced gastric cancer: Current state and opportunities (Review). Int J Oncol. 2024;64(4):36. doi:10.3892/ijo.2024.5624
76	He YM, Yu C, Li WB, Li ZP, Xu N. Evaluation of short-term effectiveness of eight targeted agents combined with chemotherapy for treating esophageal-gastric junction adenocarcinoma: A network meta-analysis. J Cell Biochem. 2018;119(1):1183-1192. doi:10.1002/jcb.26288
77	Grieb BC, Agarwal R. HER2-Directed Therapy in Advanced Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma: Triumphs and Troubles. Curr Treat Options Oncol. 2021;22(10):88. Published 2021 Aug 23. doi:10.1007/s11864-021-00884-7
78	Depotte L, Palle J, Rasola C, et al. New developments and standard of care in the management of advanced gastric cancer. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2024;48(1):102245. doi:10.1016/j.clinre.2023.102245
79	Catenacci DV, Chao J, Muro K, et al. Toward a Treatment Sequencing Strategy: A Systematic Review of Treatment Regimens in Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. Oncologist. 2021;26(10):e1704-e1729. doi:10.1002/onco.13907
80	Xu Z, Guo D, Jiang Z, et al. Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a) and (Vic-)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985). Eur J Med Chem. 2019;183:111682. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111682
81	Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185. doi:10.1248/cpb.c18-00744
82	T. Nakada, Y. Abe, and T. Agatsuma, in Chemical Linkers in Antibody–Drug Conjugates (ADCs), ed. F. van Delft and J. M. Lambert, The Royal Society of Chemistry, 2021, ch. 11, pp. 422-450.
83	Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. Lancet Oncol. 2017;18(11):1512-1522. doi:10.1016/S1470-2045(17)30604-6
84	Jørgensen JT. The Potential of Trastuzumab Deruxtecan as a Tissue Agnostic Drug. Oncology. 2023;101(12):836-842. doi:10.1159/000533866
85	Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. Drugs. 2020;80(5):501-508. doi:10.1007/s40265-020-01281-4
86	Liu J, Zhu T, Zhao R, Ren W, Zhao F, Liu J. Elucidating molecular mechanisms and therapeutic synergy: irreversible HER2-TKI plus T-Dxd for enhanced anti-HER2 treatment of gastric cancer. Gastric Cancer. 2024;27(3):495-505. doi:10.1007/s10120-024-01478-6
87	Kyoung-Seok Oh, Ah-Rong Nam, Ju-Hee Bang, Yoojin Jeong, Sea Young Choo, Hyo Jung Kim, Su In Lee, Jae-Min Kim, Jeusun Yoon, Tae-Yong Kim, Do-Youn Oh; Abstract 2599: Trastuzumab deruxtecan reprograms immune response by stimulating cGAS-STING pathway in gastric cancer cells. Cancer Res 15 March 2024; 84 (6_Supplement): 2599.
88	Rolfo C, Del Re M, Russo A. Empower the Potential of Trastuzumab Deruxtecan with Novel Combinations. Clin Cancer Res. 2023;29(21):4317-4319. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-1700
89	Yver A, Agatsuma T, Soria JC. The art of innovation: clinical development of trastuzumab deruxtecan and redefining how antibody-drug conjugates target HER2-positive cancers. Ann Oncol. 2020;31(3):430-434. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.019Shitara K, et al. 1436TiP Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-positive gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-gastric04, DG-04): A randomized phase III study. Annals of Oncology. Volume 32, SUPPLEMENT 5, S1073, September 2021. DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1545
90	Shitara K, et al. 1436TiP Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-positive gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-gastric04, DG-04): A randomized phase III study. Annals of Oncology. Volume 32, SUPPLEMENT 5, S1073, September 2021. DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1545
91	Aoki M, Iwasa S, Boku N. Trastuzumab deruxtecan for the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: a clinical perspective. Gastric Cancer. 2021;24(3):567-576. doi:10.1007/s10120-021-01164-x
92	Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4774. Published 2021 Apr 30. doi:10.3390/ijms22094774
93	Kotani D, Shitara K. Trastuzumab deruxtecan for the treatment of patients with HER2-positive gastric cancer. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:1758835920986518. Published 2021 Jan 7. doi:10.1177/1758835920986518

Lp.	Publikacja
94	Varghese, Ryan; Soman, Niraja; Karsiya, Jainam1.; Bafna, Nimesh; Nag, Shona,. Fam-trastuzumab deruxtecian-nxki (Enhertu®): A narrative drug review. Cancer Research, Statistics, and Treatment 5(4):p 701-709, Oct-Dec 2022. DOI: 10.4103/crst.crst_302_22
95	Ariga S. History and Future of HER2-Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer. J Clin Med. 2023;12(10):3391. Published 2023 May 10. doi:10.3390/jcm12103391
96	Crimini E, et al. Trastuzumab-deruxtecian in solid tumors with HER2 alterations: from early phase development to the first agnostic approval of an antibody-drug conjugate. Expert Opin Investig Drugs. Published online July 9, 2024. doi:10.1080/13543784.2024.2376573
Punkty końcowe/cel badania	
97	Le DT, Ott PA, Korytowsky B, et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2020;19(1):32-38.e3. doi:10.1016/j.clcc.2019.09.001
98	Ogata T, Narita Y, Wainberg ZA, et al. Exploratory Analysis of Patients With Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma With or Without Liver Metastasis From the Phase 3 RAINBOW Study. J Gastric Cancer. 2023;23(2):289-302. doi:10.5230/jgc.2023.23.e15
99	Ogata T, et al. P-28 Exploratory analysis of patients with gastric/GEJ adenocarcinoma with or without liver metastasis from the phase 3 RAINBOW study. Annals of Oncology Volume 32 - Issue S3 - 2021
100	Henning JW, Brezden-Masley C, Gelmon K, et al. Managing the Risk of Lung Toxicity with Trastuzumab Deruxtecian (T-DXd): A Canadian Perspective. Curr Oncol. 2023;30(9):8019-8038. Published 2023 Aug 30. doi:10.3390/curroncol30090582
101	Kim TY, Yen CJ, Al-Batran SE, et al. PD-038: Exposure-Response relationship of second-line ramucirumab in East Asian patients with advanced gastric cancer from RAINBOW, a global, randomized, double-blind, phase 3 study. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 2):ii116-ii117. doi:10.1093/annonc/mdw200.38
102	Van Cutsem E, Muro K, Cunningham D, et al. Biomarker analyses of second-line ramucirumab in patients with advanced gastric cancer from RAINBOW, a global, randomized, double-blind, phase 3 study. Eur J Cancer. 2020;127:150-157. doi:10.1016/j.ejca.2019.10.026
103	Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecian in HER2-positive advanced gastric cancer: exploratory biomarker analysis of the randomized, phase 2 DESTINY-Gastric01 trial. Nat Med. 2024;30(7):1933-1942. doi:10.1038/s41591-024-02992-x
104	Kim ST, Sa JK, Oh SY, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric cancer patients from phase II second-line ramucirumab plus paclitaxel therapy trial. Genome Med. 2021;13(1):11. Published 2021 Jan 25. doi:10.1186/s13073-021-00826-w
105	Muro K, Cho JY, Bodoky G, et al. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: Subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(4):814-824. doi:10.1111/jgh.14007
106	Tsai C, et al. Predictors of resistance to trastuzumab deruxtecian (T-DXd) in esophagogastric adenocarcinoma (EGC).. JCO 41, e16024-e16024(2023). DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16024
107	Shitara K, et al. O-14 Exploratory biomarker analysis of trastuzumab deruxtecian in DESTINY-Gastric01, a randomized, phase 2, multicenter, open-label study in patients with HER2-positive or -low advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Annals of Oncology. Volume 32 - Issue S3 - 2021
108	Yoshihara K, Kobayashi Y, Endo S, et al. Trastuzumab Deruxtecian Dosing in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Gastric Cancer: Population Pharmacokinetic Modeling and Exposure-Response Analysis. J Clin Pharmacol. 2023;63(11):1232-1243. doi:10.1002/jcph.2295
109	Yin O, Iwata H, Lin CC, et al. Exposure-Response Relationships in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecian. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(4):986-996. doi:10.1002/cpt.2291
110	Yanjigian Y, et al. Phase 1b/2, open-label dose-escalation and -expansion study evaluating trastuzumab deruxtecian (T-DXd) monotherapy and combinations in patients (pts) with HER2+ and HER2-low gastric cancer (GC): DESTINY-Gastric03 (DG-03).. JCO 42, TPS424-TPS424(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.TPS424. Annals of Oncology Volume 33, SUPPLEMENT 4, S358-S359, June 2022
111	Yanjigian Y, et al. SO-7 Co-occurring HER2 and PD-L1 expression in patients with HER2-positive trastuzumab-refractory gastric cancer (GC)/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA): Biomarker analysis from the trastuzumab deruxtecian (T-DXd) DESTINY-Gastric03 trial Volume 33, SUPPLEMENT 4, S358-S359, June 2022
112	Al Batran et al. O-0016 RAINBOW: GLOBAL, PHASE 3. RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF RAMUCIRUMAB PLUS PACLITAXEL VS PLACEBO PLUS PACLITAXEL PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED GASTRIC OR

Lp.	Publikacja
	GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA – PATIENT-REPORTED OUTCOMES AND PERFORMANCE STATUS. Annals of Oncology 25 (2): ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu193.16
113	Bodoky G, et al. Characterizing tumor responses from RAINBOW, a randomized phase III trial of ramucirumab (RAM) plus paclitaxel (PAC) vs placebo (PBO) plus PAC in patients (pts) with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma.. JCO 34, 45-45(2016). DOI:10.1200/jco.2016.34.4_suppl.45
114	Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Ann Oncol. 2016;27(4):673-679. doi:10.1093/annonc/mdv625
115	Yamaguchi K, Shimada Y, Hironaka S, et al. Quality of Life Associated with Ramucirumab Treatment in Patients with Advanced Gastric Cancer in Japan: Exploratory Analysis from the Phase III RAINBOW Trial. Clin Drug Investig. 2021;41(1):53-64. doi:10.1007/s40261-020-00979-3
116	Cascinu S, Bodoky G, Muro K, et al. Tumor Response and Symptom Palliation from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. Oncologist. 2021;26(3):e414-e424. doi:10.1002/onco.13623
117	Kou L, Chen X, Xie X, Wen Q, Li J, Li Y. The efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-expressing solid tumours: a single-arm meta-analysis. Jpn J Clin Oncol. 2023;53(8):722-729. doi:10.1093/jjco/hyad036
118	George, Ben MD. Safety & Efficacy of Trifluridine/Tipiracil in Metastatic Gastric Cancer. Oncology Times 42(10):p 1,10-11, May 20, 2020. DOI: 10.1097/01.COT.0000668204.70584.f8
119	Ilson DH, Tabernero J, Prokharau A, et al. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil Treatment in Patients With Metastatic Gastric Cancer Who Had Undergone Gastrectomy: Subgroup Analyses of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(1):e193531. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3531
120	He X, Zhang T, Wu L, Wu Y, Zhou X. The effect of trifluridine/tipiracil for patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(2):e24110. doi:10.1097/MD.00000000000024110
121	Tabernero J, Shitara K, Zaanen A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. ESMO Open. 2021;6(4):100200. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100200
122	Mansoor W, Arkenau HT, Alsina M, et al. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study. Gastric Cancer. 2021;24(4):970-977. doi:10.1007/s10120-021-01156-x
123	Shitara K, Doi T, Hosaka H, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in older and younger patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: subgroup analysis of a randomized phase 3 study (TAGS). Gastric Cancer. 2022;25(3):586-597. doi:10.1007/s10120-021-01271-9
124	Matsumoto T, Yamamura S, Ikoma T, et al. Real-World Data of Trifluridine/Tipiracil for Patients With Advanced Gastric Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study. Clin Med Insights Oncol. 2022;16:11795549221137135. Published 2022 Nov 14. doi:10.1177/11795549221137135
Forma publikacji (abstrakty)	
125	Goel V, et al. P-48 Study of paclitaxel and ramucirumab as second-line therapy after failure of FOLFOX-6 regimen in metastatic stomach carcinoma patients. Annals of Oncology. Volume 32, SUPPLEMENT 3, S112, July 2021 DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.103
126	Ilson DH et al. TAGS, a randomized, double-blind, phase 3 study evaluating TAS-102 plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments. JCO 34, TPS4141-TPS4141(2016). https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS4141
127	O-0016 RAINBOW: GLOBAL, PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF RAMUCIRUMAB PLUS PACLITAXEL VS PLACEBO PLUS PACLITAXEL PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA – PATIENT-REPORTED OUTCOMES AND PERFORMANCE STATUS. Annals of Oncology 25 (2): ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu193.16
128	Shen L, et al. 172P Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced/metastatic gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA): Primary efficacy and safety from the phase II single-arm DESTINY-Gastric06 (DG06) trial. Annals of Oncology. Volume 34, SUPPLEMENT 4, S1542-S1543, November 2023 https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.307
129	Henderson M, (Ghazarian A), et al. Perceptions, Experiences, and Behaviors of Patients and Their Caregivers With Gastric and Gastroesophageal Cancer Treated With or Without Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the United States. Value in Health, ISPOR, Volume 27, ISSUE 6, SUPPLEMENT , S295, June 2024

Lp.	Publikacja
130	Shen, L. et al. 172P Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced/metastatic gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA): Primary efficacy and safety from the phase II single-arm DESTINY-Gastric06 (DG06) trial. Annals of Oncology, Volume 34, S1542 - S1543
131	Verhoeven RHA, et al. 1574P Trastuzumab deruxtecan versus ramucirumab and paclitaxel as second-line therapy for patients with her2-positive gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: A propensity score matched comparison. Annals of Oncology Volume 34, SUPPLEMENT 2, S878, October 2023 DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1486
Typ badań (RWD)	
132	Silvestro L, et al. Safety of ramucirumab in patients with advanced gastric cancer in Europe and North America: A prospective observational registry. JCO 41, 341-341(2023). DOI:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.341
133	Kim BJ, Jee HJ, Rha SY, et al. Ramucirumab plus paclitaxel as a second-line treatment in HER2-positive gastric cancer: subgroup analysis of a nationwide, real-world study in Korea (KCSG-ST19-16). Gastric Cancer. 2022;25(3):609-618. doi:10.1007/s10120-021-01276-4
134	Han HS, Kim BJ, Jee HJ, et al. Ramucirumab plus paclitaxel as second-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a nationwide real-world outcome in Korea study (KCSG-ST19-16). Ther Adv Med Oncol. 2021;13:17588359211042812. Published 2021 Sep 18. doi:10.1177/17588359211042812
135	Zhang X, Zhou L, Zhou C, Shen L. Real-World Effectiveness and Safety of Ramucirumab as a Second-Line Treatment for Patients with Unresectable Advanced or Metastatic Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in Japan and South Korea: A Systematic Literature Review. Adv Ther. 2024;41(6):2112-2132. doi:10.1007/s12325-024-02838-5
136	P-174 Ramucirumab and paclitaxel in platin refractory advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma – a single center experience
137	Roviello G, Martina C, Winchler C, et al. Correlation Between Tumor Response and Survival Outcomes in Patients with Advanced Gastric Cancer Receiving Ramucirumab and Paclitaxel as Second-Line Therapy. J Gastrointest Cancer. 2023;54(3):802-808. doi:10.1007/s12029-022-00865-5
138	Kusumoto T, et al. Paclitaxel combined with ramucirumab as the second-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer.. JCO 36, e16088-e16088(2018). DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16088
139	Kusumoto T, et al. Efficacy and safety of paclitaxel/ramucirumab as the second-line chemotherapy in Japanese patients with advanced gastric cancer.. JCO 35, e15540-e15540(2017). DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e15540
140	Abdel-Rahman O, Mulder K, Easaw J. Outcomes of Ramucirumab Plus Paclitaxel Among Patients With Previously Treated Metastatic Gastric/Lower Esophageal Cancer: A Real-world Study. Am J Clin Oncol. 2021;44(4):158-161. doi:10.1097/COC.0000000000000799
141	EFFICACY OF RAMUCIRUMAB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL IN THE SECOND LINE TREATMENT OF METASTATIC GASTRIC CANCER - RETROSPECTIVE ANALYSIS FROM THREE CROATIAN ONCOLOGY CENTERS
Inne – brak rozróżnienia na linie leczenia	
142	Lin S, Liu T, Chen J, Li G, Dang J. Comparative efficacy of treatments for previously treated patients with advanced esophageal and esophagogastric junction cancer: A network meta-analysis. PLoS One. 2021;16(6):e0252751. Published 2021 Jun 4. doi:10.1371/journal.pone.0252751
Inne – liczebność populacji	
143	Lorenzen, S. et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. Eur J Cancer 165, 48–57 (2022).
Inne – typ analizy	
144	Shitara K, Yamaguchi K, Muro K, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric cancer: a multicenter, open-label, expanded-access study. Int J Clin Oncol. 2024;29(1):27-35. doi:10.1007/s10147-023-02422-x

14.4. Formularze ekstrakcji danych

Tabela 59. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Kraj	Sponsor	Cel badania	Typ badania	Metodyka	Data rekrutacji	Liczebność populacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Inne

Tabela 60. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Wiek	Płeć	Inne

Tabela 61. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Dawkowanie, sposób podania	Inne

Tabela 62. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	N	n	%	Miara efektu	Istotność statystyczna	Inne

Tabela 63. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	Wyjściowa wartość parametru	Kończowa wartość parametru	Zmiana względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna	Inne

14.5. Ocena wiarygodności badań

14.5.1. Kwestionariusze do oceny

Badania wtórne - kwestionariusz AMSTAR 2

Tabela 64. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz

Pytanie	Ocena
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	• Tak • Nie • Niejasne • Nie dotyczy
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	
15. Ocena błędu publikacji (przegląd z syntezą ilościową) i jego wpływu na wyniki przeglądu	
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	
Jakość przeglądu	• Wysoka • Umiarkowana • Niska • Krytycznie niska

Pogrubioną czcionką zaznaczono domeny krytyczne

AMSTAR – Narzędzie do Oceny Przeglądów Systematycznych (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*); PICOS - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*).

Badania pierwotne (RCT) – narzędzie Cochrane Collaboration RoB 2

Tabela 65. Narzędzie Cochrane Collaboration (RoB 2) do oceny wiarygodności badań RCT

Pytanie	Odpowiedź
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	

Pytanie	Odpowiedź
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	T/PT/PN/N/BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	T/PT/PN/N/BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	
2.1 Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	T/PT/PN/N/BI
2.2 Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencję były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	T/PT/PN/N/BI
2.3 Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.5 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od wspomnianej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.6 Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T/PT/PN/N/BI
2.7 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1 Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T/PT/PN/N/BI
3.2 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND/T/PT/PN/N/BI
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN/BI: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND/T/PT/PN/N/BI
3.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była N/PN/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	

Pytanie	Odpowiedź
4.1 Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T/PT/PN/N/BI
4.2 Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T/PT/PN/N/BI
4.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
4.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
4.5 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1 Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	T/PT/PN/N/BI
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T/PT/PN/N/BI
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia	

Kolorem zielonym zaznaczono opcję korzystną, kolorem czerwonym opcję niekorzystną.

BI – brak informacji; N – nie; ND – nie dotyczy; PN – prawdopodobnie nie; PT – prawdopodobnie tak; T- tak.

Badania pierwotne (non-RCT) – narzędzie Cochrane Collaboration ROBINS-I

Tabela 66. Narzędzie Cochrane Collaboration (ROBINS-I) do oceny wiarygodności badań non-RCT

Pytanie	Odpowiedź
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/nieemożliwe do oceny
Dobór uczestników badania	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/nieemożliwe do oceny
klasyfikacja interwencji	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/nieemożliwe do oceny
Odchylenia w przebiegu interwencji	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/nieemożliwe do oceny
Odchylenia wynikające z utraty danych	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/nieemożliwe do oceny
Błędy pomiarowe	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/nieemożliwe do oceny
Wybiórczość zgłaszanych wyników	niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/nieemożliwe do oceny
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie/umiarkowane/wysokie/krytyczne/nieemożliwe do oceny	

14.5.2. Wyniki oceny wiarygodności badań

Badania wtórne

Tabela 67. Wyniki oceny wiarygodności badania wtórnego wg narzędzia AMSTAR 2

Pytanie	Zhang, 2023
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	Tak. Pytanie badawcze było jasno określone, koncentrując się na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa trzeciej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka.
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	Tak. Przegląd został zarejestrowany w PROSPERO (CRD42022364714), co wskazuje na uprzednie opracowanie protokołu.
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	Tak. Kryteria włączenia badań były jasno określone, uwzględniając RCT fazy II/III, które porównywały co najmniej dwa schematy leczenia trzeciej linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka.
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	Tak. Przegląd obejmował wyszukiwanie w bazach danych takich jak PubMed, Embase, Cochrane Library oraz Medline ISI, a także przeszukiwanie abstraktów konferencyjnych.
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	Tak. Ekstrakcję danych oraz ocenę ryzyka błędu przeprowadziło dwóch niezależnych recenzentów.
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	Tak. Ekstrakcję danych oraz ocenę ryzyka błędu przeprowadziło dwóch niezależnych recenzentów.
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	NIE. Brak listy wykluczonych publikacji
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	TAK.
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	Tak. Ryzyko błędu w RCT oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Risk of Bias, a badania nierandomizowane oceniono za pomocą skali Newcastle-Ottawa.
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	Nie. Brak oceny szczegółowo źródeł finansowania włączonych badań.
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	Tak. Zastosowano metaanalizę sieciową (NMA) oraz odpowiednie modele statystyczne do analizy danych.
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanalizy/innego typu syntezy danych	Nie. Nie było bezpośredniej oceny publikacji błędu (<i>publication bias</i>) za pomocą narzędzi takich jak wykres lejkowy (<i>funnel plot</i>).
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	Tak. Autorzy omówili ryzyko błędu w wynikach, uwzględniając heterogeniczność oraz potencjalne źródła nieścisłości.
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	Tak. Heterogeniczność była analizowana, a jej źródła były dyskutowane w kontekście wyników.
15. Ocena błędu publikacji (przegląd z syntezą ilościową) i jego wpływu na wyniki przeglądu	Tak. Autorzy omówili ryzyko błędu w wynikach, uwzględniając heterogeniczność oraz potencjalne źródła nieścisłości.
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	Tak. Badanie wspomina o braku konfliktu interesów,
Jakość przeglądu	Wysoka

Pogrubioną czcionką zaznaczono domeny o krytycznym znaczeniu

Badania pierwotne randomizowane

Tabela 68. Ocena badania DESTINY-Gastric01 narzędziem RoB 2

Pytanie	DESTINY-Gastric01
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie ryzyko. Proces randomizacji został przeprowadzony odpowiednio, a stratyfikacja pomagała zminimalizować potencjalne źródła błędu.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Pewne zastrzeżenia. Otwarte badanie mogło wprowadzić pewne odchylenia, szczególnie w kontekście raportowania działań niepożądanych. Jednakże procedury stosowane do zarządzania interwencjami były zgodne z protokołem.
Brakujące dane o wynikach	Niskie ryzyko. Braki danych były minimalne, a zastosowanie odpowiednich metod statystycznych (np. Kaplan-Meier dla danych o przeżywalności) zminimalizowało wpływ ewentualnych braków.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie ryzyko. Centralny, niezależny przegląd danych klinicznych zapewniał obiektywność w pomiarach wyników.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie ryzyko. Nie było dowodów na wybiórcze raportowanie wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 69. Ocena badania RAINBOW narzędziem RoB 2

Pytanie	RAINBOW
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie ryzyko. Randomizacja była przeprowadzana w stosunku 1:1, wykorzystując zcentralizowany system odpowiedzi głosowej lub webowej, co zmniejsza ryzyko manipulacji. Randomizacja była stratyfikowana.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie ryzyko. Maskowanie było zachowane zarówno dla uczestników, personelu badawczego, jak i analityków danych. Nie było informacji o częstym łamaniu kodów interwencji.
Brakujące dane o wynikach	Niskie ryzyko. Chociaż niektórzy pacjenci odpadli z badania, liczby te były niskie. Badanie wykazało analizę Intention-to-Treat (ITT), co oznacza, że dane dla wszystkich losowo przydzielonych pacjentów były uwzględniane.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie ryzyko. Wszystkie wyniki, w tym główny punkt końcowy (całkowite przeżycie) oraz wtórne (przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie) były oceniane przy pomocy solidnych i zdefiniowanych metod, takich jak kryteria RECIST dla oceny progresji guza.
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie ryzyko. Badanie zgłosiło wszystkie zaplanowane wyniki, w tym dane o całkowitym przeżyciu, przeżyciu wolnym od progresji oraz jakość życia pacjentów.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 70. Ocena badania TAGS narzędziem RoB 2

Pytanie	TAGS
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie ryzyko. W badaniu użyto dynamicznego procesu randomizacji z wykorzystaniem scentralizowanego systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej, z odpowiednią stratyfikacją.
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zamierzonych interwencji	Niskie ryzyko. Badanie było podwójnie zaślepienie, co obejmowało zarówno pacjentów, jak i badaczy. Obie grupy otrzymywały najlepszą dostępną opiekę wspomagającą.
Brakujące dane o wynikach	Niskie ryzyko. W badaniu zanotowano stosunkowo niewielką liczbę wycofań uczestników, a dane dotyczące przeżycia były dostępne dla większości pacjentów.
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie ryzyko. Wynik główny, czyli przeżycie całkowite, był oceniany w sposób obiektywny na podstawie danych dotyczących zgonów, co zmniejsza ryzyko błędu
Ryzyko błędu wynikające z selekcji raportowanych wyników	Niskie ryzyko. Wszystkie wyniki były raportowane zgodnie z protokołem badania. Nie odnotowano selektywnego raportowania.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Badania pierwotne nierandomizowane

Tabela 71. Ocena badania DESTINY-Gastric02 narzędziem ROBINS-I

Pytanie	Odpowiedź
Ryzyko błędu wynikające z zakłóceń w badaniu	Wysokie ryzyko. Brak grupy kontrolnej sprawia, że trudno jest kontrolować zmienne zakłócające, takie jak wcześniejsze leczenie, stan pacjenta czy cechy demograficzne, które mogą wpływać na wyniki.
Dobór uczestników badania	Niskie ryzyko. Kryteria włączenia i wyłączenia były jasno określone, a wszyscy pacjenci spełniali te same kryteria.
klasyfikacja interwencji	Niskie ryzyko. Brak klasyfikacji interwencji, ponieważ było to badanie jednoramienne.
Odchylenia w przebiegu interwencji	Umiarkowane ryzyko. Niektóre odstępstwa od zamierzonego leczenia (np. zmniejszenie dawki, przerwanie leczenia) mogły wpłynąć na wyniki, ale były one zgodne z protokołem zarządzania działaniami niepożądanymi.
Odchylenia wynikające z utraty danych	Umiarkowane ryzyko. Pewne dane mogły zostać utracone ze względu na przerwanie leczenia lub śmierć pacjentów, co mogło wpływać na wyniki, ale analiza obejmowała większość uczestników.
Błędy pomiarowe	Niskie ryzyko. Użycie standardowych kryteriów i niezależnego przeglądu centralnego minimalizuje ryzyko błędu.
Wybiórczość zgłaszanych wyników	Niskie ryzyko. Brak dowodów na wybiórcze raportowanie wyników.
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Badanie to wykazuje umiarkowane ryzyko błędu systematycznego głównie z powodu braku grupy kontrolnej, co utrudnia kontrolowanie zmiennych zakłócających oraz potencjalnych odstępstw od zamierzonych interwencji. Jednakże zastosowanie standardowych metod oceny wyników oraz ich ocena przez niezależną komisję centralną minimalizują ryzyko tego błędu	

14.6. Charakterystyka punktów końcowych

Tabela 72. Definicje punktów końcowych w badaniach DESTINY-Gastric01 oraz DESTINY-Gastric02 [16,22]

Punkt końcowy	Definicja w DESTINY-Gastric01	DESTINY-Gastric02
ORR Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie	Odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR), potwierdzony przez niezależną komisję centralną zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1	Odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR), potwierdzony przez niezależną komisję centralną zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1
PFS Przeżycie wolne od progresji	Czas, jaki upłynął pomiędzy randomizacją a datą progresji nowotworu, potwierdzoną radiograficznie przez badacza (zgodnie z RECIST wersja 1.1) lub datą śmierci z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	Czas, jaki upłynął pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki leku a datą progresji nowotworu potwierdzoną przez niezależną komisję centralną lub datą śmierci z dowolnej przyczyny
OS Całkowite przeżycie	Czas, jaki upłynął od daty randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny.	Czas, jaki upłynął pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki leku a datą śmierci z dowolnej przyczyny
DoR Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas, jaki upłynął od daty pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszego postępu choroby lub śmierci z dowolnej przyczyny. Parametr oceniany jest tylko u uczestników odpowiadających na leczenie.	Czas, jaki upłynął od daty pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszego postępu choroby.
DCR Współczynnik kontroli choroby	Odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami CR lub PR lub stabilnej choroby (SD) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1	Odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami CR lub PR lub stabilnej choroby (SD)
TTF Niepowodzenie w leczeniu	Czas, jaki upłynął od daty randomizacji do najwcześniejszej daty pierwszego radiograficznie potwierdzonego postępu choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub przerwania leczenia.	-
TEAEs Zdarzenie niepożądane wynikające z leczenia	Zdarzenia niepożądane, które pojawiają się w okresie leczenia, nie występując przed leczeniem, lub pojawiające się ponownie w trakcie leczenia, występując na początku, ale ustępując przed leczeniem, lub pogarszające się po rozpoczęciu leczenia w związku ze stanem przed leczeniem.	-

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate); DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate); OS – całkowite przeżycie (ang. overall survival); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia (ang. treatment-emerged adverse events); TTF – czas do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu (ang. time to treatment failure).

14.7. Pełne tabele z SLR Zhang, 2023

Tabela 73. Wartości SUCRA obliczone dla wszystkich objętych przeglądem Zhang, 2023 terapii [13]

Charakterystyka demograficzna	Parametr	Terapia podawana pacjentowi				
	/	nivolumab	Apatinib	DS8201	chemothe	placebo
Cała badana populacja	OS	0.49	0.63	0.98	0.41	0.0001
	PFS	0.34	0.77	0.97	0.41	0.0001
	DCR	0.25	0.89	0.84	0.52	0.0003
	≥3AEs	0.39	NA	NA	0.11	0.99
HER2: pozytywny	OS	0.8	NA	0.85	0.29	0.05
HER2: IHC2+/FISH- lub IHC1+	OS	0.61	NA	NA	0.39	0.0006
Podtyp histologiczny: jelitowy	OS	0.5	NA	0.95	0.54	0.003
Podtyp histologiczny: rozlany	OS	0.46	NA	0.98	0.49	0.06
Przebycie gastrektomii: tak	OS	0.46	NA	0.99	0.54	0.001
Przebycie gastrektomii: nie	OS	0.67	NA	0.8	0.45	0.04
Lokalizacja nowotworu: GC	OS	0.49	NA	0.99	0.53	0.0005
Lokalizacja nowotworu: GEJC	OS	0.83	NA	0.66	0.42	0.07
Wiek: ≥65 lat	OS	0.56	0.6	0.95	0.36	0.02
Wiek: <65 lat	OS	0.58	0.46	0.8	0.64	0.02
Płeć: mężczyzna	OS	0.58	NA	0.99	0.45	0.0001
Płeć: kobieta	OS	0.59	NA	0.75	0.51	0.15
ECOG „0”	OS	0.51	0.66	0.9	0.41	0.01
ECOG „1”	OS	0.63	0.31	0.97	0.57	0.03
Pochodzenie etniczne: Azjata	OS	0.8	0.46	0.86	0.34	0.04
Liczba linii uprzednich terapii: 2	OS	0.49	0.58	0.78	0.61	0.05
Liczba linii uprzednich terapii: 3	OS	0.45	0.47	0.99	0.53	0.06
Liczba linii uprzednich terapii: ≥4	OS	0.76	0.35	0.93	0.41	0.05
Liczba przerzutów: ≤2	OS	0.46	0.52	0.95	0.55	0.02
Liczba przerzutów: >2	OS	0.67	0.42	0.94	0.43	0.04

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*); NA – brak danych (ang. *non available*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Tabela 74. Miejsca w rankingu ustanowione dla wszystkich terapii objętych przeglądem Zhang, 2023

Charakterystyka demograficzna	Parametr	Terapia podawana pacjentowi				
	/	nivolumab	Apatinib	DS8201	chemothe	placebo
Cała badana populacja	OS	3	2	1	4	5
	PFS	4	2	1	3	5
	DCR	4	1	2	3	5
	≥3AEs	2	NA	NA	3	1
HER2: pozytywny	OS	2	NA	1	3	4
HER2: IHC2+/FISH- lub IHC1+	OS	1	NA	NA	2	3
Podtyp histologiczny: jelitowy	OS	3	NA	1	2	4
Podtyp histologiczny: rozlany	OS	3	NA	1	2	4
Przebyte gastrektomii: tak	OS	3	NA	1	2	4
Przebyte gastrektomii: nie	OS	2	NA	1	3	4
Lokalizacja nowotworu: GC	OS	3	NA	1	2	4
Lokalizacja nowotworu: GEJC	OS	1	NA	2	3	4
Wiek: ≥65 lat	OS	3	2	1	4	5
Wiek: <65 lat	OS	3	4	1	2	5
Płeć: mężczyzna	OS	2	NA	1	3	4
Płeć: kobieta	OS	2	NA	1	3	4
ECOG „0”	OS	3	2	1	4	5
ECOG „1”	OS	2	4	1	3	5
Pochodzenie etniczne: Azjata	OS	2	3	1	4	5
Liczba linii poprzednich terapii: 2	OS	4	3	1	2	5
Liczba linii poprzednich terapii: 3	OS	4	3	1	2	5
Liczba linii poprzednich terapii: ≥4	OS	2	4	1	3	5
Liczba przerzutów: ≤2	OS	4	3	1	2	5
Liczba przerzutów: >2	OS	2	4	1	3	5

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*); NA – brak danych (ang. *non available*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

14.8. Analiza Q-TWiST

W celu wykonania analizy Q-TWiST, przebieg terapii każdego uczestnika musiał zostać podzielony na trzy fazy:

- TOX: czas, w którym obecne były silne zdarzenia niepożądane – co najmniej 3 stopnia – ale nie było progresji choroby;
- TWiST: czas bez zdarzeń niepożądanych, zanim nastąpiła progresja choroby;
- PROG: czas pomiędzy stanem TWiST a śmiercią.

Czas spędzony na tych trzech fazach sumarycznie równał się długości OS danego pacjenta. Średnie długości poszczególnych faz u uczestników obydwu ramion badania DESTINY-Gastric01 przedstawia Tabela 75.

Tabela 75. Średnia długość trwania pacjenta w każdej z wytyczonych faz [18]

Faza	Średni czas trwania danej fazy, miesiące			
	T-DXd, N=125	Chemioterapia, N=62	Różnica T-DXd vs Chemioterapia	p-value
Analiza wstępna: punkt odcięcia 10,1 miesiąca				
TOX	2,96	1,56	1,40	0,0068
TwIST	3,05	2,14	0,91	0,0392
PROG	2,35	3,72	-1,37	0,0019
SUMA (OS)	8,36	7,42	0,94	bd
Analiza końcowa: punkt odcięcia 14,3 miesiąca				
TOX	3,93	1,56	2,37	0,0004
TwIST	3,35	2,14	1,21	0,0218
PROG	3,21	4,99	-1,78	0,0063
SUMA (OS):	10,48	8,69	1,80	bd

bd – brak danych;

N – liczba pacjentów w badaniu; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Dla każdej fazy ustanowiono wagi użyteczności, wskazujące względną wartość tej fazy w porównaniu z każdym możliwym stanem zdrowia, gdzie 1 oznaczało najlepszy możliwy stan zdrowia, 0 oznaczało śmierć, natomiast -1 rzadki, ale możliwy stan zdrowia gorszy niż śmierć (inkrementy, czyli stopniowe wzrosty, ustalono co 0,25). Macierz wszystkich możliwych zestawień przedstawia Rysunek 24.

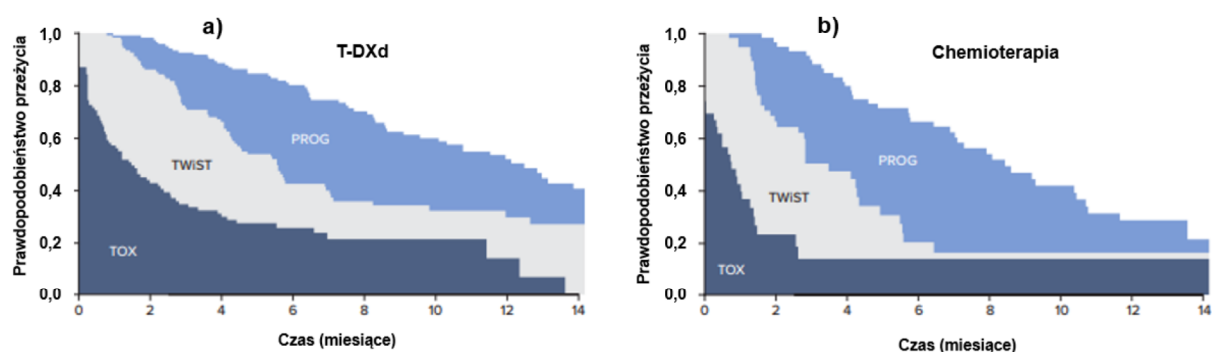
Rysunek 24. Macierz różnic między Q-TwIST wśród uczestników obydwu ramion DESTINY-Gastric01, analiza końcowa [18]

Wagi użyteczności poszczególnych faz			Oczekiwana wartość Q-TWIST (SE)		Oczekiwana różnica w Q-TWIST (T-DXd vs Chemioterapia)		
TOX	TwIST	PROG	T-DXd	Chemioterapia	Różnica (SE)	95% CI	p-value
0	1	0	3.35 (0.402)	2.14 (0.342)	1.21 (0.527)	0.18, 2.24	0.0218
		0.25	4.15 (0.399)	3.39 (0.375)	0.76 (0.547)	-0.31, 1.84	0.1624
		0.5	4.95 (0.418)	4.63 (0.446)	0.32 (0.611)	-0.88, 1.52	0.6013
		0.75	5.76 (0.457)	5.88 (0.539)	-0.13 (0.708)	-1.51, 1.26	0.8593
		1	6.56 (0.511)	7.13 (0.645)	-0.57 (0.826)	-2.19, 1.05	0.4896
0.25	1	0	4.33 (0.361)	2.53 (0.285)	1.80 (0.460)	0.90, 2.70	< 0.0001
		0.25	5.13 (0.341)	3.78 (0.319)	1.36 (0.468)	0.44, 2.27	0.0037
		0.5	5.94 (0.346)	5.02 (0.395)	0.91 (0.528)	-0.12, 1.95	0.0841
		0.75	6.74 (0.377)	6.27 (0.495)	0.47 (0.626)	-0.76, 1.69	0.4557
		1	7.54 (0.428)	7.52 (0.606)	0.02 (0.747)	-1.44, 1.48	0.9768
0.5	1	0	5.31 (0.368)	2.92 (0.256)	2.39 (0.449)	1.51, 3.27	< 0.0001
		0.25	6.11 (0.331)	4.17 (0.288)	1.95 (0.440)	1.09, 2.81	< 0.0001
		0.5	6.92 (0.319)	5.41 (0.366)	1.50 (0.489)	0.55, 2.46	0.0021
		0.75	7.72 (0.336)	6.66 (0.468)	1.06 (0.581)	-0.08, 2.20	0.0683
		1	8.52 (0.376)	7.91 (0.581)	0.61 (0.699)	-0.76, 1.98	0.3799
0.75	1	0	6.29 (0.421)	3.31 (0.263)	2.99 (0.496)	2.01, 3.96	< 0.0001
		0.25	7.10 (0.374)	4.56 (0.289)	2.54 (0.473)	1.61, 3.47	< 0.0001
		0.5	7.90 (0.347)	5.80 (0.362)	2.10 (0.505)	1.11, 3.09	< 0.0001
		0.75	8.70 (0.346)	7.05 (0.462)	1.65 (0.582)	0.51, 2.79	0.0046
		1	9.50 (0.370)	8.30 (0.573)	1.21 (0.690)	-0.15, 2.56	0.0804
1	1	0	7.28 (0.506)	3.70 (0.305)	3.58 (0.589)	2.42, 4.73	< 0.0001
		0.25	8.08 (0.455)	4.95 (0.322)	3.13 (0.557)	2.04, 4.22	< 0.0001
		0.5	8.88 (0.419)	6.19 (0.385)	2.69 (0.571)	1.57, 3.81	< 0.0001
		0.75	9.68 (0.404)	7.44 (0.476)	2.24 (0.629)	1.01, 3.48	0.0004
		1	10.48 (0.410)	8.69 (0.582)	1.80 (0.720)	0.39, 3.21	0.0125

Wartości skrajne zaznaczono ramką.

Graficzny obraz czasu przeżycia pacjentów w każdej z faz, osobno uczestników grupy interwencji (a) i komparatora (b), przedstawia Rysunek 25.

Rysunek 25. Czas przeżycia pacjentów w poszczególnych fazach choroby, analiza końcowa [18]



T-DXd – trastuzumab derukstekan.

Pacjenci otrzymujący trastuzumab derukstekan spędzali około 2,37 mies. dłużej w fazie z silnymi objawami ubocznymi niż ich odpowiednicy otrzymujący chemioterapię. Dłużej za to – aż o 1,21 miesiąca – trwała u nich faza bez objawów toksyczności terapii i bez zdarzeń niepożądanych. Różnica w długości obydwu faz była istotna statystycznie.

Po wystąpieniu progresji choroby, uczestnicy ramienia interwencji przeżywali krócej niż uczestnicy przyjmujący komparator (średnio 3,21 miesiąca versus 4,99 miesiąca) i była to różnica statystycznie istotna.

15. Bibliografia

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med. 2021;18(3):e1003583. Published 2021 Mar 29. doi:10.1371/journal.pmed.1003583
4. Higgins J, Thomas J. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. <https://training.cochrane.org/handbook/current> Data dostępu: 19.08.2024
5. EconMed Europe, 2024. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu Enhertu (trastuzumab derukstekan) stosowanego u dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358: j4008.
7. EMA. Europejska Agencja Leków. Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu: 17.08.2024
8. Doing Meta-Analysis in R. Harrer M., Ebert DD. <https://dmetar.protectlab.org/reference/sucra.html> Data dostępu: 26.08.2024
9. Garland S.N., Pelletier G., Lawe A., Biagioni B.J., Easaw J., Eliasziw M., Cella D., Bathe O.F. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. Cancer. 117 (6) (pp 1302-1312), 2011
10. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. Value Health 14(4), 429–437 (2011).
11. Jansen JP, Fleurence R, Devine B et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value Health 14(4), 417–428 (2011).
12. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. BMC Med 11(1), 159 (2013).

Badania wtórne włączone do analizy klinicznej

13. Zhang C, Xiang Y, Wang J, Yan D. Comparison of the efficacy and safety of third-line treatments for advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. Front Oncol. 2023;13:1118820. Published 2023 Mar 1. doi:10.3389/fonc.2023.1118820

Badania pierwotne włączone do analizy głównej

14. ClinicalTrials. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03329690?term=NCT03329690&rank=1> Data dostępu: 19.08.2024
15. Daiichi Sankyo. Clinical Study Protocol A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study Of DS-8201a In Subjects With Her2-Expressing Advanced Gastric Or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma DS8201-A-J202 Version 1.0, 31 Jul 2017
16. Shitara K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. New England Journal of Medicine June 18, 2020;382(25):2419-2430. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413
17. Yamaguchi K, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01).. JCO 40, 242-242(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.242
18. Cella D, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus chemotherapy in patients with advanced gastric cancer from the DESTINY-Gastric01 trial.. JCO 39, 4057-4057(2021). Doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4057
19. ClinicalTrials. DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02) <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04014075> Data dostępu: 20.08.2024
20. EudraCT: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Trial of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201A) in HER2-Positive, Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen. 2019-001512-34
21. Van Cutsem E, et al. LBA55 Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen. Annals of Oncology Volume 32, SUPPLEMENT 5, S1332, September 2021 DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2135
22. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023;24(7):744-756. doi:10.1016/S1470-2045(23)00215-2

Badania dotyczące komparatorów

23. ClinicalTrials: A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma (RAINBOW). NCT01170663
24. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
25. Shitara K, Muro K, Shimada Y, et al. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. Gastric Cancer. 2016;19(3):927-938. doi:10.1007/s10120-015-0559-z
26. ClinicalTrials: Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. NCT02500043
27. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published

correction appears in Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):e668. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30843-X]. Lancet Oncol. 2018;19(11):1437-1448. doi:10.1016/S1470-2045(18)30739-3

Porównanie pośrednie

28. Kim J, Sun CL, Mailey B, et al. Race and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma. Ann Oncol. 2010;21(1):152-160. doi:10.1093/annonc/mdp290
29. Shimozaaki K, Nakayama I, Takahari D, et al. A novel clinical prognostic index for patients with advanced gastric cancer: possible contribution to the continuum of care. ESMO Open. 2021;6(5):100234. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100234
30. Dixon M, Mahar AL, Helyer LK, Vasilevska-Ristovska J, Law C, Coburn NG. Prognostic factors in metastatic gastric cancer: results of a population-based, retrospective cohort study in Ontario. Gastric Cancer. 2016;19(1):150-159. doi:10.1007/s10120-014-0442-3

Badania włączone do analizy dodatkowej

31. Verhoeven RHA, et al. 1574P Trastuzumab deruxtecan versus ramucirumab and paclitaxel as second-line therapy for patients with her2-positive gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: A propensity score matched comparison. Annals of Oncology Volume 34, SUPPLEMENT 2, S878, October 2023 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1486>
32. Shitara K, Yamaguchi K, Muro K, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric cancer: a multicenter, open-label, expanded-access study. Int J Clin Oncol. 2024;29(1):27-35. doi:10.1007/s10147-023-02422-x
33. Shen, L. et al. 172P Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced/metastatic gastric cancer (GC) or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA): Primary efficacy and safety from the phase II single-arm DESTINY-Gastric06 (DG06) trial. Annals of Oncology, Volume 34, S1542 - S1543
34. Henderson M, (Ghazarian A), et al. Perceptions, Experiences, and Behaviors of Patients and Their Caregivers With Gastric and Gastroesophageal Cancer Treated With or Without Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the United States. Value in Health, ISPOR, Volume 27, ISSUE 6, SUPPLEMENT , S295, June 2024

Poszerzona ocena bezpieczeństwa, dyskusja, ograniczenia, inne

35. World Health Organization. Vigiacess, database of potential side effects of medicinal products. <https://www.vigiaccess.org/> Data dostępu: 13.09.2024

16. Spis tabel i rysunków

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS [5]	16
Tabela 2. Charakterystyka badania wtórnego włączonego do analizy	22
Tabela 3. Zestawienie wyników OS, PFS oraz DCR dotyczących leku trastuzumab derukstekan oraz triflurydyny z typiracylem [13]	23
Tabela 4. Wyniki SUCRA uzyskane przez terapie prowadzone lekiem trastuzumab derukstekan oraz triflurydyną z typiracylem [13].....	24
Tabela 5. Zestawienie publikacji wybranych do analizy	26
Tabela 6. Wyniki wyszukiwania w rejestrze badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> i <i>European Clinical Trials Database</i>	31
Tabela 7. Metodyka badania DESTINY-Gastric01 [14,15,16,17].....	34
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu DESTINY-Gastric01 [15]	35
Tabela 9. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów [16]	36
Tabela 10. Charakterystyka interwencji w badaniu DESTINY-Gastric01 [15].....	37
Tabela 11. Mediany czasów obserwacji pacjentów w badaniu DESTINY-Gastric01 [17]	38
Tabela 12. Odpowiedź na leczenie wśród uczestników badania DESTINY-Gastric01 [16,17]	38
Tabela 13. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu DESTINY-Gastric01 [16,17]	43
Tabela 14. Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [16,17]	45
Tabela 15. Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu DESTINY-Gastric01 [16,17].....	46
Tabela 16. Poziom bezpieczeństwa wśród uczestników badania DESTINY-Gastric01 [16,17].....	47
Tabela 17. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane u co najmniej 10% uczestników badania DESTINY-Gastric01, analiza pierwotna [16].....	49
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane u co najmniej 20% uczestników badania DESTINY-Gastric01, analiza końcowa [17]	50
Tabela 19. Przypadki ILD/ <i>pneumonitis</i> występujące wśród uczestników DESTINY-Gastric01 przyjmujących trastuzumab derukstekan [17]	50
Tabela 20. Podsumowanie oszacowań Q-TWiST [18]	52
Tabela 21. Metodyka badania DESTINY-Gastric02 [22,19].....	54
Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu DESTINY-Gastric02 [22]	56
Tabela 23. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów [22]	56
Tabela 24. Charakterystyka interwencji w badaniu DESTINY-Gastric02 [22].....	57
Tabela 25. Odpowiedź na leczenie wśród uczestników badania DESTINY-Gastric02 [21,22]	58

Tabela 26. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) u uczestników badania DESTINY-Gastric02 [21,22].....	60
Tabela 27. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) u uczestników badania DESTINY-Gastric02 [21,22].....	61
Tabela 28. Poziom bezpieczeństwa wśród uczestników badania DESTINY-Gastric02 [21,22].....	63
Tabela 29. TEAEs zaobserwowane u uczestników badania DESTINY-Gastric02, ocena po analizie końcowej [22]	64
Tabela 30. Wybrane czynniki prognostyczne dotyczące przeżycia pacjentów z GC oraz GEJC.....	69
Tabela 31. Zidentyfikowane badanie RCT dotyczące ramucyrumabu z paklitaksemem podawanych pacjentom z zaawansowanym GC lub GEJC	71
Tabela 32. Ocena heterogeniczności w zakresie metodyki badań [22,23,25]	71
Tabela 33. Ocena heterogeniczności w zakresie charakterystyki populacji	72
Tabela 34. Kryteria włączenia oraz wykluczenia z badań DESTINY-Gastric02 oraz RAINBOW.....	74
Tabela 35. Ocena heterogeniczności w zakresie definicji kluczowych punktów końcowych	75
Tabela 36. Charakterystyki wyjściowe uczestników ramion, które mają być porównywane - przed i po dopasowaniu	77
Tabela 37. Wyniki porównania PFS osiąganego przy terapii lekiem trastuzumab derukstekan i ramucyrumabem z paklitaksemem, analiza MAIC, dane przed i po ważeniu	79
Tabela 38. Wyniki porównania OS osiąganego przy terapii lekiem trastuzumab derukstekan i ramucyrumabem z paklitaksemem, analiza MAIC, dane przed i po ważeniu	81
Tabela 39. Zidentyfikowane badanie RCT dotyczące triflurydyny z typiracylem podawanych pacjentom z GC lub GEJC	84
Tabela 40. Ocena heterogeniczności w zakresie metodyki badań DESTINY-Gastric01 oraz TAGS.....	84
Tabela 41. Ocena heterogeniczności w zakresie charakterystyk uczestników badań DESTINY-Gastric01 oraz TAGS.....	85
Tabela 42. Kryteria włączenia oraz wykluczenia z badań DESTINY-Gastric01 oraz TAGS	87
Tabela 43. Ocena heterogeniczności w zakresie definicji kluczowych punktów końcowych w badaniach DESTINY-Gastric01 oraz TAGS	88
Tabela 44. Charakterystyki wyjściowe uczestników ramion, które mają być porównywane - przed i po dopasowaniu	91
Tabela 45. Wyniki porównania PFS osiąganego przy terapii lekiem trastuzumab derukstekan i triflurydyną z typiracylem, analiza MAIC, dane przed i po ważeniu	93
Tabela 46. Wyniki porównania OS osiąganego przy terapii lekiem trastuzumab derukstekan i triflurydyną z typiracylem, analiza MAIC, dane przed i po ważeniu	95
Tabela 47. Charakterystyka badania Verhoeven, 2023a	97
Tabela 48. Charakterystyka i wyniki badania Shitara, 2024 z analizy dodatkowej	98

Tabela 49. Charakterystyka i wyniki badania Shen, 2023a z analizy dodatkowej	99
Tabela 50. Charakterystyka i wyniki badania Henderson, 2024a z analizy dodatkowej	100
Tabela 51. Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO [35].....	102
Tabela 52. Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL leku trastuzumab derukstekan (Enhertu) [7].....	104
Tabela 53. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (via Ovid) – badania pierwotne i wtórne.....	110
Tabela 54. Strategia wyszukiwania – EMBASE (via Embase) – badania pierwotne i wtórne	110
Tabela 55. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (via Wiley) – badania pierwotne i wtórne.....	111
Tabela 56. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne	112
Tabela 57. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne	112
Tabela 58. Publikacje wykluczone z analizy na etapie selekcji pełnych tekstów	114
Tabela 59. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych.....	122
Tabela 60. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych	122
Tabela 61. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych.....	122
Tabela 62. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne	122
Tabela 63. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe	122
Tabela 64. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz	123
Tabela 65. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> (RoB 2) do oceny wiarygodności badań RCT	123
Tabela 66. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> (ROBINS-I) do oceny wiarygodności badań non-RCT	125
Tabela 67. Wyniki oceny wiarygodności badania wtórnego wg narzędzia AMSTAR 2.....	126
Tabela 68. Ocena badania DESTINY-Gastric01 narzędziem RoB 2.....	127
Tabela 69. Ocena badania RAINBOW narzędziem RoB 2	127
Tabela 70. Ocena badania TAGS narzędziem RoB 2	128
Tabela 71. Ocena badania DESTINY-Gastric02 narzędziem ROBINS-I	128
Tabela 72. Definicje punktów końcowych w badaniach DESTINY-Gastric01 oraz DESTINY-Gastric02 [16,22] .	129
Tabela 73. Wartości SUCRA obliczone dla wszystkich objętych przeglądem Zhang, 2023 terapii [13].....	130
Tabela 74. Miejsca w rankingu ustanowione dla wszystkich terapii objętych przeglądem Zhang, 2023.....	131
Tabela 75. Średnia długość trwania pacjenta w każdej z wytyczonych faz [18]	132
 Rysunek 1. Plan badania klinicznego DESTINY-Gastric01 [16]	33
Rysunek 2. Zmiany wymiarów guzów nowotworowych u pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan zobrazowane w postaci wykresów kaskadowych (a) i typu <i>spider plot</i> (b) [16,17].....	40

Rysunek 3. Zmiany wymiarów guzów nowotworowych u pacjentów przyjmujących chemioterapię zobrazowane w postaci wykresów kaskadowych (a) i typu <i>spider plot</i> (b) [16,17]	41
Rysunek 4. Zestawienie wyników ORR uzyskanych w podgrupach pacjentów, analiza wstępna [16]	42
Rysunek 5. Graficzne przedstawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu DESTINY-Gastric01 [17]	43
Rysunek 6. Zestawienie wyników OS uzyskanych w podgrupach pacjentów, analiza końcowa [17]	44
Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg niezależnej komisji centralnej, analiza wstępna [16]	45
Rysunek 8. Graficzne przedstawienie wyników dotyczących mediany czasu przeżycia bez progresji choroby w badaniu DESTINY-Gastric01 [17]	47
Rysunek 9. Plan badania klinicznego DESTINY-Gastric02	54
Rysunek 10. Zmiany wymiarów guzów nowotworowych u pacjentów przyjmujących trastuzumab derukstekan zobrazowane w postaci wykresu kaskadowego, analiza końcowa [22]	59
Rysunek 11. Obiektywna odpowiedź na leczenie uzyskana w wybranych podgrupach uczestników badania DESTINY-Gastric02, analiza końcowa [22]	60
Rysunek 12. Długość utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, oceniana przez niezależną komisję centralną, analiza końcowa [22]	61
Rysunek 13. Długość utrzymywania się przeżycia bez progresji choroby (PFS), oceniana przez niezależną komisję centralną [22]	62
Rysunek 14. Przeżycie całkowite (OS) wśród uczestników badania DESTINY-Gastric02 [22]	62
Rysunek 15. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS osiąganego dzięki porównywanym terapiom (dane T-DXd przed ważeniem)	80
Rysunek 16. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS osiąganego dzięki porównywanym terapiom (dane T-DXd po ważeniu)	81
Rysunek 17. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS osiąganego dzięki porównywanym terapiom (dane T-DXd przed ważeniem)	82
Rysunek 18. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS osiąganego dzięki porównywanym terapiom (dane T-DXd po ważeniu)	83
Rysunek 19. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS osiąganego dzięki porównywanym terapiom (dane T-DXd przed ważeniem)	93
Rysunek 20. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS osiąganego dzięki porównywanym terapiom (dane T-DXd po ważeniu)	94
Rysunek 21. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS osiąganego dzięki porównywanym terapiom (dane T-DXd przed ważeniem)	95
Rysunek 22. Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące OS osiąganego dzięki porównywanym terapiom (dane T-DXd po ważeniu)	96
Rysunek 23. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA	113

Rysunek 24. Macierz różnic między Q-TWiST wśród uczestników obydwu ramion DESTINY-Gastric01, analiza końcowa [18]	132
Rysunek 25. Czas przeżycia pacjentów w poszczególnych fazach choroby, analiza końcowa [18].....	133