



***Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego Enhertu
(trastuzumab derukstekan) w leczeniu
dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim
zaawansowanym gruczolakiem
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]

Data zakończenia opracowania:

Wrzesień 2024

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów

Spis treści

1.	Cel analizy	7
2.	Populacja.....	8
2.1.	Opis choroby	8
2.1.1.	Klasyfikacja	9
2.1.2.	Objawy	13
2.1.3.	Etiologia i czynniki ryzyka	14
2.1.4.	Patogeneza	15
2.1.5.	Profilaktyka i diagnostyka	16
2.1.6.	Rokowanie	17
2.1.7.	Epidemiologia.....	18
2.2.	Leczenie	23
3.	Konsekwencje społeczno-ekonomiczne	26
4.	Jakość życia.....	29
5.	Niezaspokojone potrzeby (<i>unmet need</i>).....	31
6.	Interwencja.....	33
6.1.	Charakterystyka interwencji	33
6.2.	Rekomendacje refundacyjne	40
7.	Komparator	43
7.1.	Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej	43
7.2.	Aktualna praktyka medyczna w Polsce	48
7.3.	Wybór komparatora wraz z uzasadnieniem	48
8.	Punkty końcowe	51
9.	Typ badania.....	52
10.	Podsumowanie – PICOS i zakres analiz.....	53
10.1.	Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS	53
10.2.	Zakres analizy ekonomicznej	54
10.3.	Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia	55
11.	Aneks.....	56
11.1.	Proponowany program lekowy B.58.....	56
11.2.	Gradacja rekomendacji w wytycznych	61

11.3. Leki refundowane w leczeniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego.....	64
12. Bibliografia.....	73
13. Spis tabel i rysunków	80

Indeks skrótów

ACHBT	Stowarzyszenie Chirurgów i Transplantologów Wątroby, Przewodów Żółciowych i Trzustki (fr. <i>Association De Chirurgie Hépatobilio-Pancréatique et Transplantation</i>)
ADC	Koniugat przeciwciała z lekiem (ang. <i>antibody-drug conjugate</i>)
AHS	Służba Zdrowia w Albercie, Kanada (ang. <i>Alberta Health Services</i>)
AFEF	Francuskie Towarzystwo Hepatologiczne (fr. <i>Association Française pour l'Étude du Foie</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASR	Współczynnik standaryzowany do wieku (ang. <i>age-standardized rate</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DGHO	Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej (niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>)
DNA	Kwas dezoksyrybonukleinowy
DoR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia, stworzony przez Europejską Organizację Leczenia i Badań nad Rakiem (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire</i>)
ESCAT	Skala praktycznej przydatności klinicznej celów molekularnych (ang. <i>Scale for Clinical Actionability of molecular Targets</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FFCD	Francuska Federacja ds. Nowotworów Przewodu Pokarmowego (fr. <i>Fédération Francophone de Cancérologie Digestive</i>)
FU	Flourouracyl
GC	Rak żołądka (ang. <i>gastric cancer</i>)
GEJC	Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastroesophageal junction cancer</i>)
GERCOR	Wielodyscyplinarna Współpraca w Onkologii (fr. <i>Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie</i>)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10 ICD-11	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wydanie 10 i 11 (ang. <i>International Classification of Diseases, 10th or 11th Edition</i>)
IHC	Immunohistochemia (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
mAb	Przeciwciało monoklonalne (ang. <i>monoclonal antibody</i>)

MCBS	Skala korzyści klinicznych (ang. <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
N	Liczba uczestników badania
NCCN	Amerykańska kompleksowa sieć ds. walki z rakiem (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Obiektywne odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD-L	Ligand zaprogramowanej śmierci (ang. <i>Programmed death-ligand</i>)
PET	Pozytonowa emisyjna tomografia
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	Schemat oceny badań klinicznych: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	Radanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomised clinical trial</i>)
RENAPE	Francuska sieć referencyjna ds. rzadkich guzów otrzewnej (fr. <i>Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine</i>)
RR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>risk ratio</i>)
RTG	Prześwietlenie rentgenowskie
SFCD	Francuskie Stowarzyszenie Chirurgów Układu pokarmowego (fr. <i>Société Française de Chirurgie Digestive</i>)
SFED	Francuskie Stowarzyszenie Eddoskopii (fr. <i>Société Française d'Endoscopie Digestive</i>)
SFP	Francuskie Stowarzyszenie Patologów (fr. <i>Société Française de Pathologie</i>)
SFR	Francuskie Stowarzyszenie Radiologów (fr. <i>Société Française de Radiologie</i>)
SFRO	Francuskie Stowarzyszenie Radiologów Onkologicznych (fr. <i>Société Française de Radiothérapie Oncologique</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNFCP	Francuskie Stowarzyszenie Proktologów (fr. <i>Société Nationale Française de Colo-Proctologie</i>)
SNFGE	Francuskie Stowarzyszenie Gastroenterologów (fr. <i>Société Nationale Française de Gastroentérologie</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNCD	Francuski Tezaurus Onkologii Przewodu Pokarmowego (fr. <i>Thésaurus National de Cancérologie Digestive</i>)
TNM	System opisujący stopień zaawansowania anatomicznego choroby: guz, węzły chłonne, przerzuty (ang. <i>tumor, nodes, metastasis</i>)
UNICANCER	Francuska Federacja Ośrodków Onkologicznych (fr. <i>Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (ang. <i>United States of America</i>)
USD	Dolar amerykański
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Zł	Złoty polski

1. Cel analizy

Celem analizy było przygotowanie pełnej dokumentacji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dla preparatu Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu zaawansowanego gruczolaka żołądka (ang. *gastric cancer*, GC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*, GEJC) u pacjentów o statusie HER2-dodatnim, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Analiza problemu decyzyjnego pozwoliła na określenie schematu PICOS: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*), który nakreślił ramy przeprowadzenia raportu HTA dla rozpatrywanej interwencji.

W ramach przedstawionej analizy zobrazowany został problem zdrowotny: podstawowe informacje dotyczące gruczolaka żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego: klasyfikacja, etiologia, obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie, rozpoznawanie i leczenie. Przedstawiono dane dotyczące obciążenia chorobą – epidemiologię, konsekwencje społeczno-ekonomiczne oraz jakość życia; wskazane zostały również niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście leczenia zaawansowanego raka. W celu sprecyzowania komparatora dla wnioskowanej interwencji przeanalizowano aktualne wytyczne praktyki klinicznej, technologie zarejestrowane w Polsce w leczeniu gruczolaka żołądka oraz połączenia żołądkowo-jelitowego a także opcje terapeutyczne finansowane z budżetu płatnika publicznego w tym wskazaniu.

2. Populacja

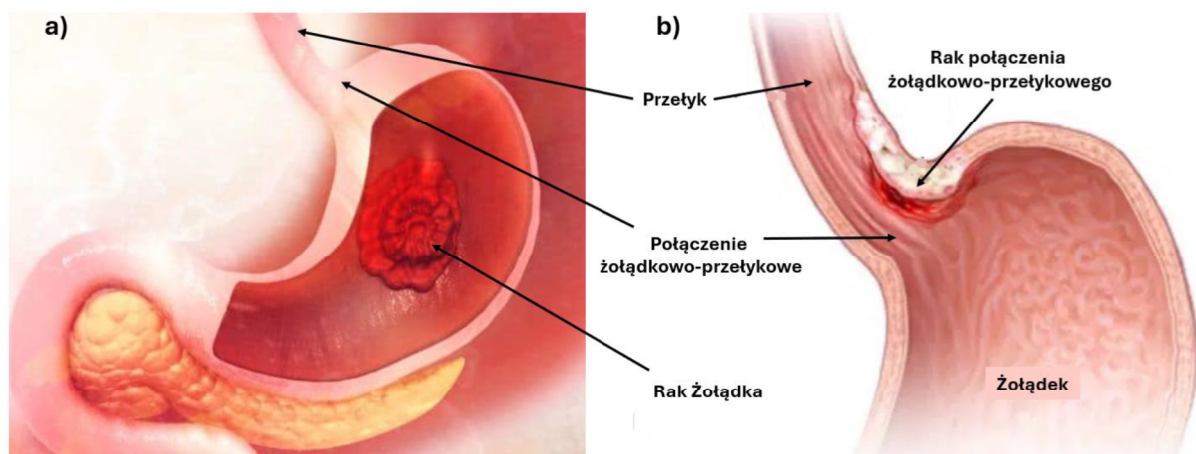
Wnioskowane wskazanie obejmuje zastosowanie preparatu trastuzumab derukstekan w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u dorosłych pacjentów o udokumentowanym statusie HER2-dodatnim, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Wskazanie będące przedmiotem analizy zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Enhertu® [1].

2.1. Opis choroby

Gruczolakorak żołądka, znany również jako rak gruczołowy żołądka, jest agresywnym nowotworem powstającym w komórkach nabłonka gruczołów wyściełających wewnętrzną powierzchnię tego organu [2]. Jest on najczęstszym typem nowotworu, jaki rozwija się w komorze tego narządu (stanowi około 80-90% diagnozowanych przypadków). Może on rozwinąć się w dowolnej jego części, jednak najczęstszą lokalizacją są okolice odźwiernika. Jeśli proces karcynogenezy zacznie zachodzić w gruczołach nabłonka błony śluzowej w miejscu połączenia żołądka z przełykiem (nie dalej, niż 5 cm w górę lub w dół od anatomicznego wpustu), wówczas powstały nowotwór określa się jako rak połączenia żołądkowo-przełykowego [3,4]. Nowotwory, które w całości znajdują się powyżej lub poniżej linii połączenia żołądkowo-przełykowego definiuje się odpowiednio jako nowotwory przełyku lub nowotwory żołądka [5]. Lokalizacje omawianych nowotworów przedstawia Rysunek 1.

Rysunek 1. Umiejscowienie raka żołądka oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego



Opracowane własne na podstawie ogólnodostępnych źródeł

2.1.1. Klasyfikacja

Nowotwory złośliwe żołądka oznaczone są w 10-tej wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) kodem C.16 (Tabela 1).

Tabela 1. Klasyfikacja raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego wg ICD-10 [6]

Kod szczegółowy	Wyjaśnienie
C16.0	Wpust, w tym: ujście wpustowe, połączenie przełykowo-wpustowe, połączenie przełykowo-żołądkowe, przełyk i żołądek
C16.1	Dno żołądka
C16.2	Trzon żołądka
C16.3	Ujście odźwiernika, w tym: ujście żołądka
C16.4	Odźwiernik, w tym: część odźwiernikowa, kanał odźwiernika
C16.5	Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone, w tym: krzywizna mniejsza żołądka niesklasyfikowana w C16.1-C16.4
C16.6	Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone, w tym: krzywizna większa żołądka niesklasyfikowana w C16.0-C16.4
C16.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka
C16.9	Żołądek, umiejscowienie nieokreślone, w tym: rak żołądka bliżej nieokreślony

ICD-10 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Classification of Diseases, 10th Edition*)

Morfologicznie rak żołądka prezentuje kilka typów (klasyfikacja wg Laurena):

- typ jelitowy (ok. 60%), najczęściej rozwijający się na podłożu zmian przedrakowych. Zwykle umiejscowiony jest obwodowo, częściej diagnozowany u mężczyzn;
- typ rozlany (ok. 30%), najczęściej rozwija się w niezmienionej błonie śluzowej i zwykle dotyczy części żołądka położonej bliżej przełyku. Charakteryzuje się częstszym występowaniem u osób młodszych a w jego powstawaniu podkreśla się predyspozycje genetyczne (występuje rodzinnie);
- typ mieszany (około 10%), klinicznie traktowany jest tak jak typ rozlany [7].

Poszczególne przypadki nowotworu różnią się między sobą obecnością struktur gruczołowych i ilością śluzu w komórkach (klasyfikacja wg Goseki) i są pod tym względem rozdzielane na cztery typy:

- typ I – liczne, dobrze uformowane gruczoły, mała ilość śluzu w komórkach;
- typ II – liczne gruczoły, duża ilość śluzu w komórkach,
- typ III – słabo uformowane gruczoły, mała ilość śluzu w komórkach,
- typ IV – słabo uformowane gruczoły, duża ilość śluzu w komórkach.

Typy z dużą ilością śluzu rokują gorzej, niezależnie od stopnia uformowania gruczołów [7].

Rak połączenia żołądkowo-przełykowego klasyfikuje się według stopni jego złośliwości histologicznej (ang. *grading*), na podstawie mikroskopowej obserwacji cech cytologicznych komórek nowotworowych oraz stopnia zorganizowania przestrzennego masy guza [8].

Poszczególne stopnie złośliwości są następujące:

- GX — stopień nieokreślony (nie można ocenić stopnia zróżnicowania komórek nowotworowych);
- G1 — niski stopień (dobrze zróżnicowane komórki nowotworowe);
- G2 — umiarkowany stopień (umiarkowanie zróżnicowane komórki);
- G3 — wysoki stopień (słabo zróżnicowane komórki);
- G4 – wysoki stopień (niezróżnicowane komórki nowotworowe).

Stopień zaawansowania anatomicznego choroby oceniany jest za pomocą systemu TNM, gdzie T (ang. *tumor*, guz) określa zaawansowanie guza pierwotnego, N (ang. *nodes*, węzły chłonne) opisuje stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych chorego, oraz M (ang. *metastasis*, przerzuty) precyzuje obecność lub brak oddalonych ognisk choroby (Tabela 2).

Tabela 2. Klasyfikacja TNM gruczolakoraka żołądka oraz gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego [9-11]

Kod	Gruczolakorak żołądka	Gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego
Guz pierwotny – T		
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego	
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego	
Tis	Rak przedinwazyjny, obecny tylko na śródbłonku, nie nacieka blaszki właściwej błony śluzowej (rak <i>in situ</i>)	Dysplazja dużego stopnia, definiowana jako komórki złośliwe ograniczone przez błonę podstawną
T1	Nowotwór nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej (T1a) lub warstwę podśluzową (T1b)	
T2	Nowotwór nacieka warstwę mięśniową	
T3	Nowotwór nacieka tkankę łączną znajdującą się pod warstwą surowiczą, ale nie nacieka otrzewnej ani otaczających struktur	Nowotwór nacieka zewnętrzną warstwę ściany przełyku (około przełykową tkankę łączną)
T4	Nowotwór nacieka otrzewną trzewną (T4a) lub sąsiadujące struktury (T4b)	Nowotwór nacieka struktury sąsiadujące z przełykiem: • osierdzie, opłucną lub przeponę (możliwa resekcja, T4a), • inne struktury, np. trzon kręgu, aortę lub tchawicę (niemożliwa resekcja, T4b)
Regionalne węzły chłonne – N		
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych	
N0	Nie stwierdza się obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	
N1	Obecne są przerzuty w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych	
N2	Obecne są przerzuty w 3-6 regionalnych węzłach chłonnych	

Kod	Gruczolakorak żołądka	Gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego
N3	Obecne są przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych (N3a – w 7 do 15; N3b – w co najmniej 16)	Obecne są przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych
Przerzuty odległe – M		
M0	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych	
M1	Stwierdza się obecność przerzutów odległych	

TNM – system opisujący stopień zaawansowania anatomicznego choroby: guz, węzły chłonne, przerzuty (ang. *tumor, nodes, metastasis*).

Kombinacja zmiennych T, N oraz M, będących odzwierciedleniem najistotniejszych klinicznie cech, decyduje o przypisaniu pacjenta do konkretnej grupy rokowniczej (od 0 do IVA). Umożliwia to dobranie optymalnej metody terapeutycznej oraz pozwala oszacować rokowania poszczególnych chorych, dotyczące dalszego przeżycia. Parametry charakteryzujące każdy stopień zaawansowania klinicznego GC oraz GEJC przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego gruczolakoraka żołądka oraz gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego [12]

Stopnie zaawansowania klinicznego	Gruczolakorak żołądka			Gruczolakorak połączenia żołądkowo- przełykowego				
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	-	
IA	T1			T1a			G1, X	
IB	T2			T1b			G2	
	T1	N1	G1-2, X					
IC	-			T1			G3	
				T2				G1-2
IIA	T3	N0	M0	T2			G3, X	
	T2	N1						
	T1	N2						
IIB	T4a	N0		T1	N1	każde G		
	T3	N1		T3	N0			
	T2	N2						
	T1	N3a		T2	N1			
IIIA	T4a	N1					T1	N2
	T3	N2						
	T2	N3a					T2	N1
	T4a	N2						
	T4b	N0						
IIIB	T1	N3b		T4a	N0-1			
	T2			T3	N1			
	T3	N3a						

Stopnie zaawansowania klinicznego	Gruczolakorak żołądka			Gruczolakorak połączenia żołądkowo- przełykowego			
	T4a						
	T4b	N1		T2-3	N2		
	T4b	N2					
IIIC	T3	N3b		-			
	T4a						
	T4b	N3a					
	T4b	N3b					
IVA	każde T	każde N	M1	T4a	N2	M1	każde G
				T4b	N0-2		
				T1-4	N3		
				T1-4	N0-3		

Ważnym wyróżnikiem w klasyfikacji nowotworów żołądka jest również ekspresja (lub jej brak) receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *Human epidermal growth factor receptor 2*, HER2). Typowe, zdrowe komórki mają po 2 kopie onkogenu HER2. W części nowotworów (w raku żołądka szczególnie często) gen ten ulega nadekspresji i amplifikacji, skutkiem czego następuje zwiększenie siły sygnałów proliferacyjnych, wysyłanych komórce, przy jednoczesnym hamowaniu apoptozy. Komórki zmienione nowotworowo zaczynają intensywnie się namnażać, co bezpośrednio prowadzi do progresji nowotworu [13].

Nadekspresja onkogenu HER2 jest istotnym czynnikiem wpływającym na dobór terapii, dlatego wszyscy pacjenci powinni podlegać ocenie siły sygnałów proliferacyjnych. Standardowymi metodami służącymi do oceny tego parametru jest fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) oraz metody immunohistochemiczne (ang. *immunohistochemistry*, IHC) [14]. Algorytm postępowania prowadzącego do określenia statusu HER2 pacjenta przedstawia Tabela 4. Przypadki, które stanowią wskazanie rejestracyjne preparatu Enhertu zaznaczono kolorem różowym.

Tabela 4. Algorytm określania statusu HER2 pacjentów przy pomocy badań IHC oraz ISH [15]

Metoda badania	Wynik	Interpretacja	Dalsze kroki		Ostateczny wynik (i jego zapis)
IHC	0: brak ekspresji HER2	Wynik negatywny	-		Negatywny (IHC-)
	1+: niska ekspresja HER2	Wynik negatywny	-		Negatywny (IHC 1+)
		Status nieokreślony,	Wykonanie testu FISH	Brak nadekspresji receptora HER2	Negatywny (IHC 2+/ISH-)

Metoda badania	Wynik	Interpretacja	Dalsze kroki	Ostateczny wynik (i jego zapis)
	2+ : średnia ekspresja HER2	wymaga dalszych badań metodą ISH	Potwierdzenie nadekspresji receptora HER2	Pozytywny (IHC 2+/ISH+)
	3+ : wysoka ekspresja HER2	Wynik pozytywny	-	Pozytywny (IHC 3+)

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); IHC – immunohistochemia (ang. *immunohistochemistry*).

Na podstawie badania przeprowadzonego na prawie tysiącu pacjentach z przerzutowym gruczolakorakiem przełyku, żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego w Danii oszacowano, że około 12% chorych z GC oraz około 16% z GEJC legitymuje się statusem HER2-dodatnim. Wzając te odsetki liczbą pacjentów z poszczególnymi rozpoznaniem w badaniu, średnio 13,4% chorych z GC/GEJC posiada status HER2-dodatni (Tabela 5).

Tabela 5. Odsetki pacjentów mających status HER2-dodatni [98]

Diagnoza	Liczba pacjentów	Status HER2+	Ogólny status HER2+
Gruczolakorak żołądka	628	12%	13,4%
Gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego	326	16%	

HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*).

Obecność zwiększonej liczby receptorów HER2 w komórkach nowotworowych daje możliwość zastosowania terapii celowanej przy użyciu przeciwciał, co poprawia rokowania i stanowi obszar intensywnych badań nad możliwością zastosowania nowoczesnych, innowacyjnych terapii u pacjentów z nadekspresją omawianego onkogenu [7,13].

2.1.2. Objawy

Początkowo choroba przebiega bezobjawowo i pacjent nie jest świadomy jej istnienia. Zdarza się, że bywa wykryta w trakcie operacji wykonywanych w jamie brzusznej na innych narządach [16]. Wczesne objawy GC są niespecyficzne, co prowadzi do ich bagatelizowania i odwlekania w czasie wizyty u lekarza. Niewielkie zmiany w błonie śluzowej powodują dyskomfort w nadbrzuszu, wzdęcie brzucha, nudności, odbijanie. Jeśli dochodzi do owrzodzenia śluzówki, pacjent może odczuwać ból w nadbrzuszu, z ewentualnym towarzyszeniem krwawienia z przewodu pokarmowego [17].

Wystąpienie widocznych objawów świadczy o wzroście zaawansowania zmian nowotworowych. Pierwsze oznaki choroby mogą być zróżnicowane w zależności od umiejscowienia zmian – nieco inaczej przebiega choroba zlokalizowana w żołądku od tej

zlokalizowanej w połączeniu żołądkowo-przełykowym. Typowe objawy kliniczne zaawansowanego raka żołądka to zmniejszenie lub całkowita utrata łaknienia (a w konsekwencji spadek masy ciała i niedożywienie), wczesne uczucie sytości (zwłaszcza w raku rozlanym), wymioty, zaburzenia połykania, ból towarzyszący łykaniu oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (świadczą o nich smoliste stolce i duże osłabienie organizmu). W niektórych przypadkach pojawia się wyczuwalny guz w nadbrzuszu albo powiększony węzeł chłonny nadobojczykowy lewy (tzw. węzeł Virchowa) [18]. Wartym zwrócenia uwagi jest objaw polegający na silnym pieczeniu w klatce piersiowej i przełyku, popularnie zwany zgagą – nie jest ona typowym objawem GC, ale przy GEJC już może nim być [19].

2.1.3. Etiologia i czynniki ryzyka

Za rozwój nowotworu złośliwego odpowiadają zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i czynniki środowiskowe. Oznacza to, że u osoby, u której występuje predyspozycja genetyczna, przy wystąpieniu konkretnych czynników środowiskowych (czyli m.in. związanych z trybem życia), może dojść do wystąpienia nowotworu. W przypadku GC, do czynników genetycznych zaliczają się głównie mutacje w genie CDH1 (obecne w ok. 40% przypadków raka typu rozlanego) ale także w genach CTNNA1, BRCA2, PALB2, MAP3K6, choć wiedza na temat ich wpływu na nowotwór w układzie pokarmowym nie jest jeszcze ugruntowana [20]. Warto dodać, że ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem – choroba pojawia się najczęściej po 50 roku życia a średni wiek osób otrzymujących diagnozę GC to 68 lat [21].

Główne czynniki środowiskowe, zwiększające znacznie ryzyko omawianych nowotworów przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Czynniki środowiskowe zwiększające ryzyko GC i GEJC [22]

Czynnik	Szczegóły
Palenie tytoniu	• OR 2,18 (95% CI: 1,84–2,58); • RR 2,32 (95% CI 1,96–2,75) dla palaczy; 1,62 (95% CI 1,40–1,87) dla byłych palaczy
Refluks przełyku	• Szacowane ilorazy szans wahają się od 2 do 13; • Choroba refluksowa w połączeniu z nałogowym paleniem tytoniu stwarza ponad dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia GEJC niż ryzyko przewidywane na podstawie addytywnego modelu ryzyka palenia i refluksu rozpatrywanych osobno; • Otyłość i częsty refluks (jednocześnie) również podnoszą ryzyko
Otyłość	• OR 1,8 do 2,3 (u osób z kwartyla osób o najwyższym BMI względem osób z kwartyla o najniższym BMI); • HR 3,67 (95% CI: 2,00–6,71) u osób z BMI ≥ 35 względem osób o prawidłowej masie ciała

Czynnik	Szczegóły
Dieta	OR 1,8 (95% CI: 1,1–2,9) przy diecie opartej na produktach przetworzonych, czerwonym mięsie, słodyczach i wysokotłuszczowym nabiale w porównaniu z dietą ubogą w te produkty Nie jest pewne, czy efekty diety działają głównie poprzez wpływ na poziom otyłości lub czy też praktyki żywieniowe wpływają na ryzyko wystąpienia raka niezależne od masy ciała.
Zakażenie bakterią <i>Helicobacter pylori</i>	Zależność trudna do wyjaśnienia: zakażenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wrzodu trawiennego, choroby i raka żołądka, poprzez mechanizmy przewlekłego stanu zapalnego, atrofii i dysplazji a mimo to liczba przypadków GEJC jest odwrotnie proporcjonalna do liczby nosicieli <i>H. pylori</i> (OR 0,31 do 0,41)
Alkohol	Czynnik podejrzewany o podnoszenie ryzyka wystąpienia GEJC, jednak brak spójnych, wiarygodnych wyników potwierdzających tę zależność
Hormony	Są podejrzenia, że istnieje zależność między karmieniem piersią a obniżeniem ryzyka raka żołądka (HR 0,44; 95% CI: 0,18–1,07) choć temat wymaga dalszych badań

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC - rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RR - współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*).

2.1.4. Patogeneza

Patogeneza nowotworów żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, podobnie jak wszystkich innych nowotworów, ma źródło w niekontrolowanej proliferacji komórek. Jest to wynik mutacji materiału genetycznego komórek śluzówki i błony podśluzowej, które zaczynając się masywnie powielać, doprowadzają stopniowo do miejscowego rozrostu i nagromadzenia tkanki. Tworzą się polipy, narośla i guzy, początkowo miejscowe, wraz z zaawansowaniem procesu nowotworowego zaczynające migrować tworząc metastazy, zwane inaczej przerzutami.

W przypadku raka żołądka, prekursorami choroby są przewlekłe stany zapalne, prowadzące do zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka. Z czasem, na skutek utraty gruczołów wytwarzających kwas solny i pepsynę, dochodzi do metaplastacji nabłonka żołądka w jelitowy, który zaczyna szybko się dzielić i dezorganizować. Zmutowane struktury przenoszą się na sąsiadujące tkanki tworząc gruczolakoraka żołądka, który nadal się rozwija i mutuje, tworząc zaawansowanego raka żołądka. Z czasem nowotwór zaczyna rozprzestrzeniać się do odległych miejsc organizmu w postaci przerzutów [23].

Gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego zdaje się mieć dwie odrębne ścieżki rozwoju: żołądkową i przełykową [24]. Rozwój nowotworu w okolicach linii zębatej¹ przybiera dwie postaci – u części pacjentów dysplazji ulegają tam komórki nabłonka wielowarstwowego błony śluzowej wpustu a u części obserwuje się zmiany w nabłonku jednowarstwowym

¹ Linia graniczna pomiędzy przełykiem a żołądkiem (nabłonek wielowarstwowy płaski styka się tam z nabłonkiem walcowatym).

walcowatym, charakterystycznym dla żołądka. Pokrywa się to z patomorfologią chorób zlokalizowanych w żołądku, gdzie istnieją liczne metaplasje nabłonka wyściełającego oraz raków typowo przełykowych, gdzie błona śluzowa żołądka pozostaje zazwyczaj zdrowa [24].

Mimo różnic w ścieżce inicjacji choroby, GC oraz GEJC mają zbliżony sposób wzrostu i rozprzestrzeniania się, i o ile początkowe fazy leczenia obydwu nowotworów różnią się, o tyle przypadki zaawansowane traktowane są podobnie i podlegają tym samym wytycznym [25-33].

2.1.5. Profilaktyka i diagnostyka

Zasadniczą metodę profilaktyki wtórnej w przypadku raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego stanowią badania przesiewowe. Wykrycie nowotworu we wczesnym stadium zwiększa skuteczność leczenia. Podstawową metodą diagnostyczną jest endoskopia, która pozwala wykryć nawet bardzo małe zmiany na błonach śluzowych oraz pobrać ich próbki do oceny histopatologicznej [17].

W ocenie już istniejących nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego zastosowanie znajduje ultrasonografia endoskopowa, która pozwala na obrazowanie poszczególnych warstw ściany żołądka, okolicznych węzłów chłonnych i innych struktur przylegających. W ocenie stopnia zaawansowania i lokalizacji przerzutów wskazane jest korzystanie z tomografii komputerowej (TK), prześwietleń rentgenowskich (RTG) i obrazowania za pomocą pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) [17,30].

W przypadku planowanej resekcji guza, przydatna okazuje się laparoskopowa ocena video, podczas której lekarze mogą dokładnie obejrzeć powierzchnię narządów, które mają być poddane operacji. Ważna jest też możliwość wizualnej oceny okolicznych węzłów chłonnych, co pomaga w określeniu istnienia ewentualnych przerzutów, a tym samym umożliwia podjęcie decyzji o przeprowadzeniu inwazyjnej interwencji chirurgicznej [34].

Współczesne metody leczenia GC i GEJC w dużej mierze opierają się na działaniach personalizowanych: innowacyjne leki biologiczne dobierane są do histologicznego typu nowotworu oraz statusu HER2, jaki potwierdzono u pacjenta. Do metod diagnostycznych powszechnie stosowanych w GC oraz GEJC należy więc też ocena, czy dany pacjent ma zwiększoną liczbę receptorów HER2 w komórkach nowotworowych. Ustalenie statusu (HER2-dodatni czy HER2-ujemny) możliwe jest na dwa sposoby, obydwa oparte na biologii molekularnej:

- hybrydyzacja *in situ* krótkich fragmentów DNA, znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym umożliwiającym wizualizację ewentualnych hybryd (metoda FISH, ang. *fluorescence in situ hybridization*), lub

- metody immunohistochemiczne (IHC), wykorzystujące przeciwciała do znakowania i wizualizacji białka HER2 w próbce [35].

Każda z tych metod wymaga specjalistycznego sprzętu i wysoko wykwalifikowanego personelu, co czyni je stosunkowo kosztownymi. Warto jednak zauważyć, że wyniki uzyskane na drodze bezpośredniej oceny liczby kopii genu HER2 (hybrydyzacja) lub oceny ilości produktu tych genów w tkankach (immunohistochemia) są precyzyjną i niepodważalną metodą, pozwalającą na jednoznaczne ustalenie jaki dany pacjent ma status HER2 i jaką terapię onkologiczną należy mu aplikować [36].

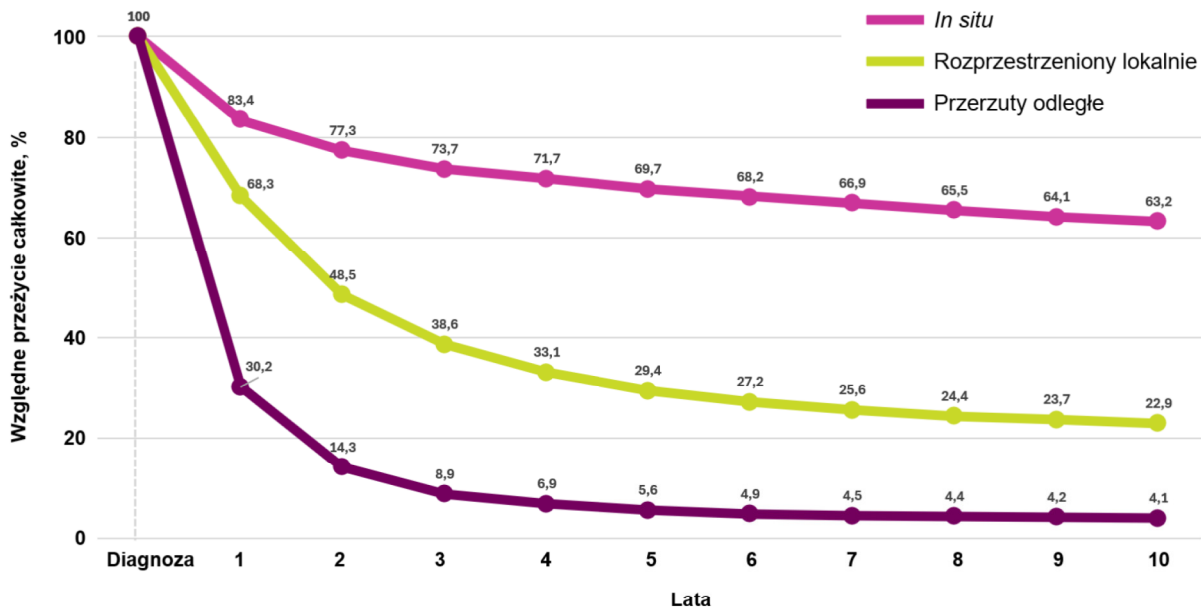
2.1.6. Rokowanie

Rokowanie w przypadku pacjentów z rakiem żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego ściśle zależy od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy i obowiązuje tu prosta zależność: im niższy stopień zaawansowania, tym szanse na przeżycie i wyleczenie są większe [37]. Nawet do 90% chorych przeżyje 5 lat po operacji, pod warunkiem, że nowotwór został u nich wykryty w stadium bardzo wczesnym, ograniczonym do błony śluzowej i podśluzowej [38].

Według najnowszych danych, opublikowanych przez amerykański *National Health Institute* (NIH) wynika, że wskaźnik 5-letniego przeżycia dla zbiorczej populacji chorych z GC wynosi obecnie 36,4% [40]. W Polsce zagregowane wskaźniki 5-letniego przeżycia są jeszcze niższe i wynoszą około 33% dla raka żołądka oraz 22% dla raka przełyku [39].

Uwzględniając tylko rasę białą (ang. *non-Hispanic White*) i poszczególne stopnie zaawansowania choroby (*in situ*, nowotwór rozprzestrzeniony tylko lokalnie oraz stan z odległymi przerzutami) daje się wyraźnie zauważyć, jak ważnym czynnikiem predykcyjnym jest w przypadku tej choroby etap, na którym została ona wykryta (Rysunek 2). Ponad 63% pacjentów dożywa minimum 10 lat od czasu postawienia diagnozy GC *in situ*, niespełna 23% gdy nowotwór był już rozprzestrzeniony na sąsiadujące struktury i tkanki, oraz tylko 4% gdy wykrycie choroby nastąpiło już w czasie, gdy nowotwór dawał przerzuty do odległych narządów [40].

Rysunek 2. Względne przeżycie całkowite pacjentów z rakiem żołądka w zależności od stopnia zaawansowania choroby [40]



Z powodu tego, że obydwa rozpatrywane nowotwory dają w początkowych stadiach wyłącznie niespecyficzne objawy, pacjenci zaczynają zgłaszać się do lekarzy dopiero, gdy ich stan ulega znacznemu pogorszeniu. W przypadku GEJC aż 60-80% chorych otrzymuje diagnozę dopiero, gdy ich nowotwór nie może już być zoperowany ani poddany chemioterapii, a jedyną możliwą formą leczenia pozostaje terapia paliatywna [42]. Podobnie w GC, gdzie około 85% pacjentów, u których zdiagnozowano raka żołądka, ma już obserwowane przerzuty do węzłów chłonnych [43]. Późna diagnoza rokuje niskimi szansami na przeżycie oraz wiąże się z niską jakością życia chorego [37].

O rokowaniu, poza stopniem zaawansowania, decyduje także ogólny stan pacjenta (należy pamiętać, że często są to osoby w zaawansowanym wieku, o dużej współchorobowości). Istotna jest też odpowiedź organizmu pacjenta na aplikowane terapie [38].

2.1.7. Epidemiologia

Nowotwory zlokalizowane w połączeniu żołądkowo-przełykowym oraz w żołądku należą do grupy nowotworów często występujących, przy czym wyraźnie daje się zauważyć prawidłowość, że częściej dotyczą mężczyzn niż kobiet [44].

Zapadalność w Europie i na świecie

W 2022 roku sumaryczny współczynnik zapadalności na raka żołądka i przełyku (brak danych dotyczących konkretnie połączenia żołądkowo-przełykowego), standaryzowany do wieku

(ang. *age-standardized*, ASR), wyniósł u mężczyzn i kobiet z całego świata odpowiednio 12,8 oraz 6,0 na 100 tys. [44]. Najwyższą sumaryczną zapadalność na obydwa nowotwory notuje się w rejonach azjatyckich, co tłumaczone jest wysokim udziałem soli i potraw wędzonych w diecie a także częstym nosicielstwem *H.pylori* [45]. W Mongolii ponad 50 osób na 100 tys. mieszkańców otrzyma w ciągu swojego życia diagnozę raka żołądka lub przełyku. Najniższy ASR obserwowany jest w krajach wyspiarskich Oceanu Indyjskiego oraz w Afryce – na Malediwach ASR wynosi poniżej jednej diagnozy na 100 tys. mieszkańców (Tabela 7).

Tabela 7. Zestawienie krajów o najwyższej i najniższej zapadalności na raka żołądka i przełyku w skali globalnej [44]

Kraje o najwyższym współczynniku zapadalności		Kraje o najniższym współczynniku zapadalności	
Kraj	ASR	Kraj	ASR
Mongolia	51,2	Malediwy	0,67
Japonia	32,4	Indonezja	1,8
Korea	29,1	Nigeria	2,4
Azerbejdżan	24,5	Sierra Leone	2,6
Iran	23,3	Eswatini	3,3

ASR – Współczynnik standaryzowany do wieku (ang. *age-standardized rate*).

W krajach Unii Europejskiej (EU-27) zachorowalność mężczyzn i kobiet na omawiane nowotwory jest niższa: ASR 13,9 *versus* 5,6 [44]. Najwyższa sumaryczna zapadalność na raka żołądka i przełyku na terenie wszystkich państw na kontynencie obserwowana jest w krajach dawnego bloku wschodniego oraz w Portugalii, najniższa w Skandynawii i Europie Południowej (Tabela 8).

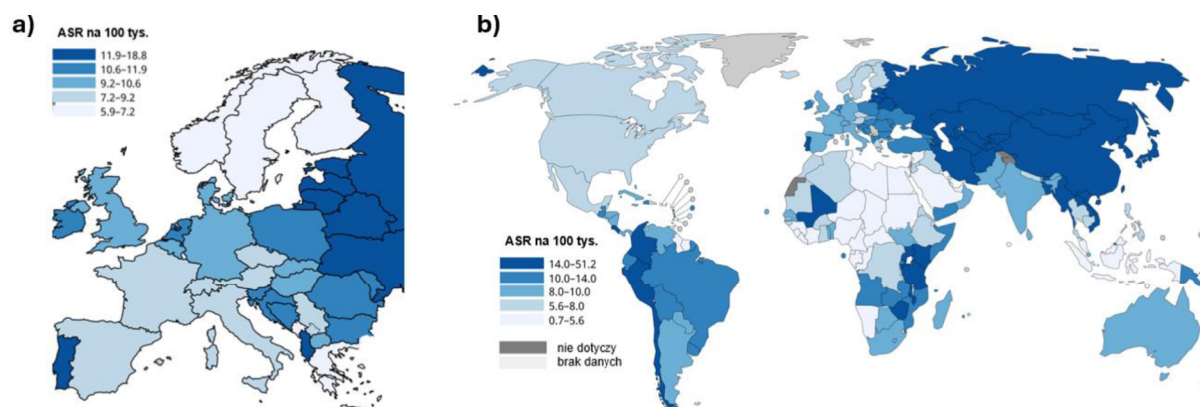
Tabela 8. Zestawienie krajów o najwyższej i najniższej zapadalności na raka żołądka i przełyku w Europie [44]

Kraje o najwyższym współczynniku zapadalności		Kraje o najniższym współczynniku zapadalności	
Kraj	ASR	Kraj	ASR
Białoruś	18,8	Czarnogóra	5,9
Rosja	17,2	Szwecja	6,0
Estonia	16,6	Finlandia	6,6
Litwa	15,9	Islandia	6,8
Portugalia	15,9	Cypr	6,8

ASR – Współczynnik standaryzowany do wieku (ang. *age-standardized rate*).

Zapadalność na raka żołądka i przełyku, z uwzględnieniem wszystkich krajów w Europie oraz na świecie przedstawia Rysunek 3.

Rysunek 3. Zapadalność na raka żołądka i przełyku w Europie (a) i na świecie (b)



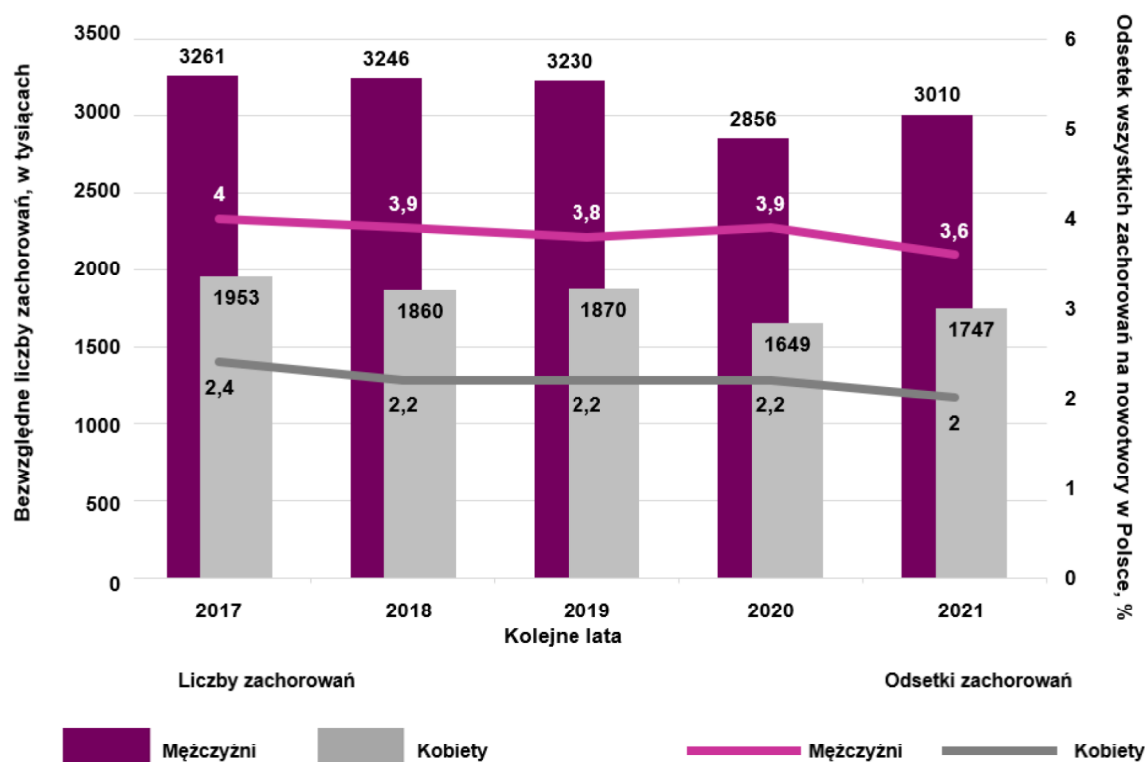
ASR – Współczynnik standaryzowany do wieku (ang. *age-standardized rate*).

Zapadalność w Polsce

Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów, rak żołądka (ICD-10: C16) jest ósmym co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn (3 010 przypadków w 2021 roku co stanowi 3,6% wszystkich diagnoz raka w tej populacji), oraz trzynastym u kobiet (1747 diagnoz, 2% spośród wszystkich nowotworów u tej płci w 2021 roku). Standaryzowany do wieku współczynnik występowania GC w naszym kraju wynosi odpowiednio 8,6 na 100 tys. Polaków i 3,9 na 100 tys. Polek [46].

Na przestrzeni ostatnich pięciu lat trend zachorowań w Polsce utrzymuje się na stałym, wysokim poziomie, choć daje się zauważyć minimalne obniżanie liczby przypadków z roku na rok (Rysunek 4). Znacznie większa zapadalność cały czas obserwowana jest w grupie pacjentów płci męskiej.

Rysunek 4. Zachorowania na raka żołądka w latach 2017-2021 w Polsce [46-50]



Śmiertelność w Europie i na świecie

Według danych za rok 2022, sumaryczny, globalny współczynnik śmiertelności z powodu nowotworów żołądka i przełyku na 100 tys. mieszkańców wynosił 15,1 dla mężczyzn oraz 6,2 dla kobiet [44]. Najwyższą sumaryczną śmiertelność wywołaną omawianymi nowotworami notuje się w Mongolii – ASR 46. Dużo zgonów występuje też w krajach Zatoki Bengalskiej oraz Afryce Wschodniej. Najniższy ASR obserwowany jest natomiast w krajach wyspiarskich Oceanu Indyjskiego oraz w Afryce Zachodniej, gdzie dochodzi do maksymalnie 3 zgonów na 100 tys. obywateli (Tabela 7).

Tabela 9. Zestawienie krajów o najwyższej i najniższej śmiertelności na raka żołądka i przełyku w skali globalnej [44]

Kraje o najwyższym współczynniku śmiertelności		Kraje o najniższym współczynniku śmiertelności	
Kraj	ASR	Kraj	ASR
Mongolia	45,9	Malediwy	0,67
Bhutan	20,7	Indonezja	1,6
Zimbabwe	20,6	Nigeria	2,2
Bangladesz	20,2	Sierra Leone	2,6
Malawi	19,9	Timor Wschodni	3,2

ASR – Współczynnik standaryzowany do wieku (ang. *age-standardized rate*).

W krajach Unii Europejskiej (EU-27) sumaryczna śmiertelność z powodu raka żołądka i przełyku jest niższa niż w skali globalnej i wynosi odpowiednio ASR 9,9 i 3,6 u mężczyzn oraz kobiet [44]. W ujęciu wszystkich krajów kontynentu, najwyższa sumaryczna zapadalność na raka żołądka i przełyku obserwowana jest w krajach dawnego bloku wschodniego, najniższa w Skandynawii, Europie Południowej i Luksemburgu (Tabela 10).

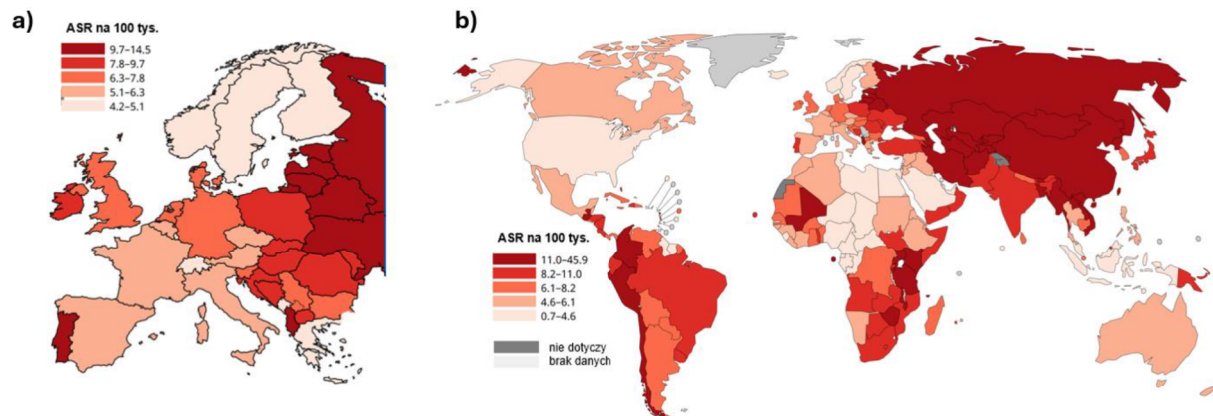
Tabela 10. Zestawienie krajów o najwyższej i najniższej śmiertelności na raka żołądka i przełyku w Europie [44]

Kraje o najwyższym współczynniku śmiertelności		Kraje o najniższym współczynniku śmiertelności	
Kraj	ASR	Kraj	ASR
Białoruś	14,5	Szwecja	4,2
Litwa	12,7	Islandia	4,4
Rosja	12,3	Norwegia	4,6
Estonia	11,8	Luksemburg	4,6
Łotwa	11,5	Grecja	4,6

ASR – Współczynnik standaryzowany do wieku (ang. *age-standardized rate*).

Szczegółową śmiertelność z powodu nowotworów żołądka i przełyku, z uwzględnieniem wszystkich krajów w Europie oraz na świecie przedstawia Rysunek 5.

Rysunek 5. Śmiertelność na raka żołądka i przełyku w Europie (a) i na świecie (b)



ASR – Współczynnik standaryzowany do wieku (ang. *age-standardized rate*).

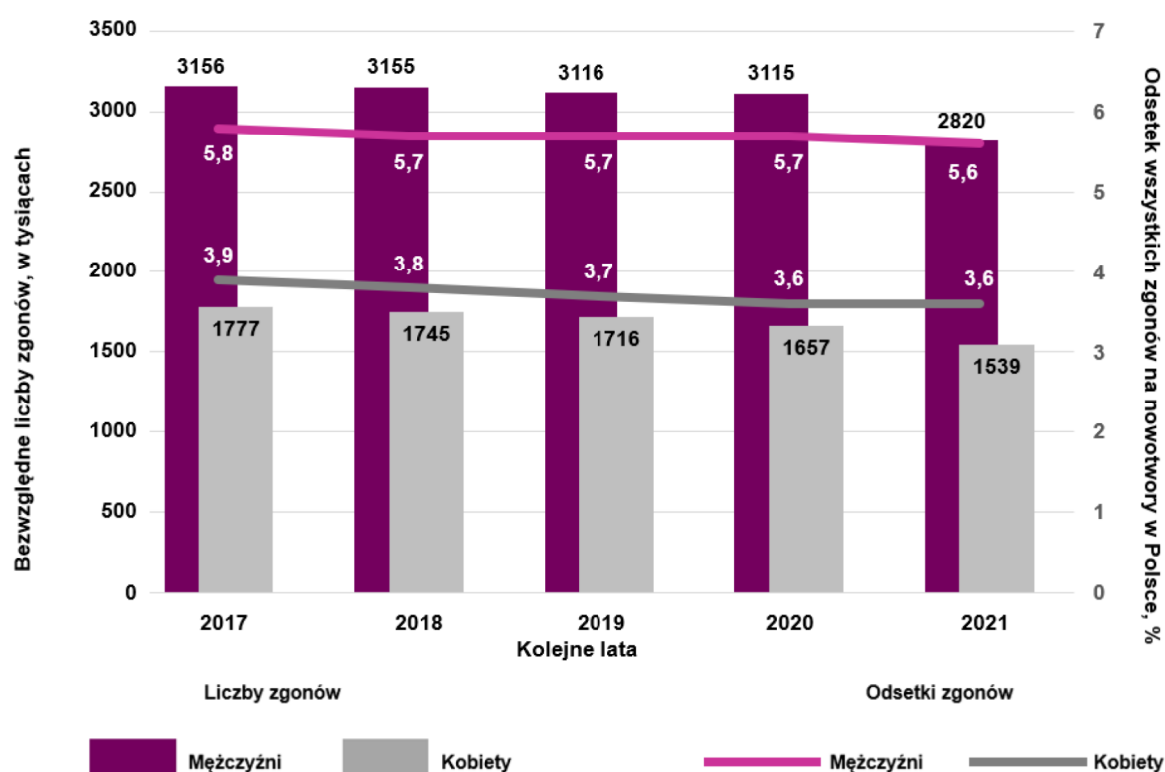
Śmiertelność w Polsce

Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów rak żołądka (ICD-10: C16) jest piątym co do częstości powodowania zgonów nowotworem złośliwym u mężczyzn: 2 820 zgonów w 2021 roku co stanowi 5,6% wszystkich diagnoz raka w tej populacji oraz siódmym

u kobiet: 1 539 zgonów, 3,6% spośród wszystkich nowotworów u tej płci w 2021 roku. Standaryzowany do wieku współczynnik zgonów z powodu GC w naszym kraju wynosi odpowiednio 7,8 na 100 tys. Polaków i 2,7 na 100 tys. Polek [46].

Zgony wywołane rakiem żołądka w Polsce na przestrzeni ostatnich pięciu lat, choć wykazują niewielką tendencję spadkową, nadal pozostają na wysokim poziomie. W grupie męskiej śmiertelność z powodu raka żołądka jest wyraźnie wyższa niż w grupie kobiet (Rysunek 6).

Rysunek 6. Zgony z powodu raka żołądka w latach 2017-2021 w Polsce [46-50]



2.2. Leczenie

Leczenie pacjenta z rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego może przebiegać w zróżnicowany sposób a dobór optymalnej metody zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie wykrycia. Wcześniej wykryty rak, ograniczony tylko do błony śluzowej, może być usunięty endoskopowo podczas zabiegu gastrokopii. Guzy penetrujące głębiej w ścianę żołądka wymagają już resekcji narządu, przy czym możliwa jest resekcja częściowa, jeśli zmiany są ograniczone lokalnie. Wycięciu zmienionych nowotworowo tkanek towarzyszy też usunięcie okolicznych węzłów chłonnych [51,52].

W okresie okołoperacyjnym, w obydwu rozpatrywanych lokalizacjach nowotworu, korzystne jest poddanie pacjenta chemio- lub radioterapii. Wdrożenie leczenia neoadjuwantowego jest szczególnie ważne u tych chorych, którzy z różnych przyczyn nie mogą być poddani doszczętnemu wycięciu zmian nowotworowych [51,52].

W stanach zaawansowanego raka żołądka, przy niemożności całkowitej eradykacji guza, możliwe jest wykonywanie zabiegów chirurgicznych o charakterze paliatywnym. Mają one na celu poprawę drożności żołądka i usprawnienie przesuwania się treści pokarmowej przez zajęty guzami organ (np. wykonanie zespolenia zdrowej części żołądka z jelitem cienkim, dzięki czemu treść pokarmowa ominie zdeformowane i zacieśnione przestrzenie wewnątrz narządu [51].

Pacjenci w zaawansowanym GC/GEJC odnoszą korzyści z otrzymywania w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na cisplatynie, oksaliplatynie, ewentualnie docetakselu, kapecytabinie czy FOLFIRI. Chorzy o statusie HER2-dodatnim osiągają dłuższe przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) jeśli chemioterapia jest u nich wzbogacona o trastuzumab [53]. Ten ostatni lek zmienił oblicze leczenia wielu nowotworów – w tym GC oraz GEJC. Od momentu jego wprowadzenia na rynek stał się symbolem nowoczesnej onkologii, otwierając nową erę terapii celowanych. Dzięki precyzyjnemu działaniu na receptor HER2, trastuzumab znacząco zwiększa szanse na przeżycie pacjentów z HER2-dodatnim GC lub GEJC, który wcześniej był trudny do leczenia i często wiązał się z gorszymi rokowaniami. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i praktyką, trastuzumab jest złotym standardem leczenia pierwszej linii u pacjentów z nowotworem HER2-dodatnim.

Około 32%² procent pacjentów, u których dochodzi do progresji lub nietolerancji leczenia oferowanego w pierwszym rzucie, trafia do drugiej linii leczenia, gdzie otrzymuje ramucyrumab, ewentualnie w przypadku jego niedostępności lub niemożności jego zastosowania – chemioterapię (paklitaksel, docetaksel, irynotekan, ewentualnie kombinację fluorouracylu z irynotekanem, jeśli nie były stosowane w pierwszej linii) [54]. Ci, którzy nie osiągają satysfakcjonujących efektów leczenia, przechodzą do trzeciej linii, gdzie otrzymują ramucyrumab (jeśli nie był podawany wcześniej) lub antymetabolit triflurydyna/typiracyl. Mogą też otrzymać niestosowane u nich do tej pory chemioterapeutyki [54].

Chorzy są kwalifikowani do poszczególnych terapii na podstawie statusu HER2, typu histologicznego ich nowotworu, stanu sprawności organizmu, towarzyszących chorób oraz spodziewanej toksyczności leczenia [25].

² Według publikacji Luna 2024 [55], badającej rzeczywistą praktykę kliniczną w Niemczech u pacjentów z zaawansowanym GC, leczonych w latach 2011-2020

Tabele, w których szczegółowo wymieniono leki stosowane w części aktualnie obowiązującego programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przłykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” dotyczącej leczenia populacji chorych z zaawansowanym GC/GEJC o statusie HER2-dodatnim oraz leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu pacjentów z GC/GEJC zawarte są w Załączniku 11.3

3. Konsekwencje społeczno-ekonomiczne

Zapadalność i śmiertelność spowodowana GC oraz GEJC niosą ze sobą wyraźne konsekwencje społeczno-ekonomiczne. Choroba wymaga znacznego zużycia nakładów potrzebnych do leczenia osób chorych, ale także do opieki nad nimi. Bezpośrednie koszty medyczne to koszty produktów leczniczych (leków, ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych) i wyrobów medycznych, badań diagnostycznych, hospitalizacji, w tym też opieki terminalnej, porad lekarskich (kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii i progresji choroby) oraz rehabilitacji. Dokładne kalkulacje tych kosztów są trudne, gdyż brak jest danych dotyczących średnich kosztów ponoszonych przez samych chorych oraz ich rodziny (współpłacenie za leki refundowane, koszt nierefundowanych leków i suplementów diety czy koszt opieki nieformalnej).

W porównaniu z innymi nowotworami, GC wiąże się ze szczególnie dużym obciążeniem ekonomicznym, przy czym występują wyraźne różnice w różnych regionach Europy. Szacowany roczny koszt całkowity GC oraz GEJC wynosił w 2017 roku około 2,4 mld dolarów w Niemczech i 1,9 mld dolarów we Włoszech, natomiast niewiele ponad 1 mld dolarów w Hiszpanii i Wielkiej Brytanii i poniżej 1 mld dolarów we Francji [56].

Z amerykańskiego badania, opublikowanego w 2020 roku, opisującego stopień wykorzystania opieki zdrowotnej i całkowitych kosztów opieki ponoszonych na pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem żołądka lub przełyku w Stanach Zjednoczonych wynika, że średni koszt generowany przez jednego chorego z GC wynosi ponad 16 tys. dolarów na miesiąc [57]. Ograniczeniem tej publikacji jest to, że koncentruje się ona wyłącznie na pacjentach znajdujących się w pierwszej linii leczenia.

W 2014 roku opublikowano wyniki retrospektywnego badania kohortowego, opartego na danych z amerykańskiej bazy medycznej (lata 2007-2012), w którym porównywano koszty generowane w USA przez pacjentów w różnych stadiach GC, oraz przez pacjentów nie mających nowotworu. Wykazano w nim, że pacjenci z rakiem żołądka generują prawie 12-krotnie większe koszty dla opieki zdrowotnej, niż analogiczne osoby bez takiej diagnozy: 96 571 USD *versus* 8 338 USD w obserwowanych latach. Rozpatrując populację pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu, zużycie kosztów jest nawet 16-krotnie większe (wydatki na tą populację wynosiły 131 663 USD w obserwowanych latach) [58]. Mimo upływu 10 lat i prawdopodobnej dezaktualizacji kosztów, badanie to jest cennym źródłem wskazującym na rozmiary wydatków, jakie generują nowotwory żołądka, ponadto podkreśla ono, jak duże obciążenie dla budżetu płatnika stanowi ta choroba.

Wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba pacjentów objętych programem lekowym w Polsce wzrasta: w 2016 roku z leku podawanego w jego ramach (wtedy tylko trastuzumab) korzystało 171 chorych, przy całkowitych kosztach programu rzędu 11 mln zł [59]. W 2023 r. już 826 pacjentów było leczonych w ramach PL B.58. Całkowity koszt programu w 2023 roku przekroczył 42 mln zł a jego szczegółowa struktura kształtowała się następująco [59]:

- Świadczenia:
 - Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym: 30 247 zł;
 - Hospitalizacja w trybie jednodniowym: 2 419 507 zł;
 - Hospitalizacja: 3 026 858 zł;
 - Diagnostyka w programie lekowym: 1 385 237 zł
- Leki: 38 140 984 zł

Należy mieć na uwadze, że powyższe dane dotyczą sprawozdanych kwot w odniesieniu do wszystkich uczestników programu lekowego B.58, a więc nie tylko pacjentów z GC lub GEJC, ale także z nowotworem przełyku, którzy nie są populacją docelową dla leku trastuzumab derukstekan.

Koszty leków dedykowanych ściśle pacjentom z nowotworami żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego kształtowały się następująco:

- Trastuzumab: 185 627 zł (koszty za okres styczeń-luty, gdyż od marca 2023 r. substancja ta została przeniesiona do katalogu chemioterapii);
- Triflurydyna z typiracylem: 804 294 zł;
- Ramucyrumab: 17 065 712 zł,

i sumarycznie wyniosły nieco ponad 18 mln zł.

Otrzymanie diagnozy nowotworu zazwyczaj wiąże się z ogromnym obciążeniem psychicznym dla pacjenta, często prowadzącym do stanów lękowych i depresji [59]. Nasilone epizody obniżenia nastroju u pacjentów z chorobami onkologicznymi wpływają na obniżenie zaangażowania w leczenie i przestrzegania zaleceń lekarskich, co bezpośrednio skutkuje pogorszeniem wyników zdrowotnych takich jak przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby [61]. Nieoczywista z pozoru korelacja kosztów z niską jakością życia chorych na zaawansowanych etapach GC oraz GEJC przyczynia się do zwiększenia wydatków dla systemu ochrony zdrowia.

Wprowadzanie dodatkowych, innowacyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz ich refundacja mogłyby znacząco poprawić rokowania i jakość życia pacjentów, a także obniżyć długoterminowe koszty leczenia GC oraz GEJC w Polsce.

4. Jakość życia

Pacjenci z GC oraz GEJC są dotykani szeregiem czynników poważnie obniżających jakość ich życia (ang. *quality of life*, QoL).

U ogromnej większości z nich (60-80%) całkowite wyleczenie nie jest możliwe ze względu na stopień zaawansowania choroby już w momencie wykrycia [42]. Ważnym czynnikiem ograniczającym skuteczność terapii leczniczych jest także wiek pacjenta oraz wynikająca z tego obecność chorób współistniejących, ograniczająca lub wręcz uniemożliwiająca stosowanie radykalnych metod eliminacji nowotworu. Pacjentom takim pozostaje stosowanie paliatywnych działań, mogących łagodzić objawy i przedłużać życie, przy zachowaniu jego możliwie najlepszej jakości [62].

Głównymi objawami klinicznymi, będącymi następstwem rozwoju w organizmie pacjenta nowotworu w układzie pokarmowym jest zmęczenie, osłabienie, ból, trudności w połykaniu (dysfagia), prowadzące do niedożywienia i utraty masy ciała, a także zaburzenia wypróżniania, uczucie przepełnienia i niestrawność [62]. Wszystkie te zdarzenia bezpośrednio obniżają jakość życia chorego a także, prowadząc do niedożywienia organizmu, wzmagają toksyczność przyjmowanej chemioterapii i zmniejszają szanse na powodzenie w leczeniu [63].

Otrzymanie diagnozy nowotworu zazwyczaj wiąże się z ogromnym obciążeniem psychicznym dla pacjenta, często prowadzącym do stanów lękowych i depresji [59]. Pacjenci, u których na podłożu nowotworu rozwinie się depresja mają większą liczbę myśli samobójczych niż ci, u których nie stwierdza się poważnych dolegliwości psychologiczno-psychiatrycznych [64].

W latach 2002-2012 na oddziale onkologii klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala w Krakowie przeprowadzono prospektywne badanie dotyczące jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) u pacjentów z GC, GEJC oraz rakiem przełyku. Objęto nim 112 uczestników mających za sobą leczenie chirurgiczne, zdecydowana większość z nich przeszła również chemioterapię, radioterapię albo chemoradioterapię. Każdy uczestnik badania wypełniał 30-elementowy kwestionariusz dotyczący różnych aspektów jakości życia, stworzony przez Europejską Organizację Leczenia i Badań nad Rakiem (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30). Wykazano w nim, że największej utraty QoL pacjenci doświadczają w obszarach takich, jak: zmęczenie (średnia 49/100 możliwych punktów)³, bezsenność (43/100), utrata apetytu (42/100) oraz funkcjonowanie w swojej roli społecznej (40/100). Równoległym narzędziem badania jakości życia był 25-elementowy kwestionariusz dedykowany konkretnie nowotworom przełyku i żołądka (*Oesophago-Gastric Module*, QLQ-OG25). Zdiagnozowano za

³ Im więcej punktów na 100, tym silniejsze obciążenie pacjenta w danej domenie

jego pomocą, że choroba obciąża pacjentów głównie poprzez wywoływanie u nich silnego niepokoju i zmartwień (58 punktów na 100 możliwych). Silnymi czynnikami obniżającymi QoL jest dla nich też utrata wagi (46/100), zmiana wyglądu ciała (44/100) i ograniczenia dotyczące jedzenia (38/100) [65].

Obniżenie HRQoL postępuje wraz z progresją choroby potwierdza także wieloośrodkowe, prospektywne badanie prowadzone w Wielkiej Brytanii na prawie 150 pacjentach z nowotworami żołądka i przełyku [66]. Badacze wykazali w nim, że zaawansowana choroba (stadium IV) jest powiązana z istotnym pogorszeniem ogólnego funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego i społecznego, oraz ze znacznym spadkiem globalnej jakości życia wynikającej z ich stanu zdrowia (Tabela 11).

Tabela 11. Zmiany poziomu jakości życia w zależności od stopnia zaawansowania choroby u pacjentów z nowotworami żołądka i przełyku [66]

Domeny EORTC QLQ-C30*	Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM, mediana (zakres)				p-value**
	I (n = 28)	II (n = 46)	III (n = 34)	IV (n = 41)	
Funkcjonowanie fizyczne	93,3 (73,3–100)	100 (66,7–100)	100 (73,3–100)	86,7 (66,7–100)	0,023
Funkcjonowanie w roli	66,7 (0–100)	66,7 (0–100)	66,7 (0–100)	50 (0–100)	0,058
Funkcjonowanie emocjonalne	66,7 8,3–100)	75 (25–100)	83,3 (0–100)	58,3 (0–100)	0,042
Obszary poznawcze	83,3 (50–100)	83,3 (33,3–100)	83,3 (16,7–100)	75 (0–100)	0,042
Funkcjonowanie w społeczeństwie	100 (33,3–100)	83,3 (0–100)	66,7 (0–100)	50 (0–100)	0,002
Globalna jakość życia	66,7 (8,3–100)	66,7 (0–100)	50 (16,7–100)	41,7 (0–100)	0,001

*Im niższa wartość tym niższa jakość życia

Wartości istotne statystycznie zaznaczono **pogrubioną czcionką

EORTC QLQ-C30 - Kwestionariusz oceny jakości życia, stworzony przez Europejską Organizację Leczenia i Badań nad Rakiem (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire*); n – liczba pacjentów w grupie; TNM – system opisujący stopień zaawansowania anatomicznego choroby: guz, węzły chłonne, przerzuty (ang. *tumor, nodes, metastasis*).

Obciążenie chorobą nowotworową dotyczy nie tylko samego pacjenta, ale również bliskich z jego otoczenia. Chory po otrzymaniu diagnozy często potrzebuje wsparcia emocjonalnego, organizacyjnego, a z czasem – w miarę postępu choroby – także funkcjonalnego. Role te zwyczajowo przypadają bliskim członkom rodziny, ewentualnie zewnętrznym opiekunom, których wynajęcie obciąża bliskich finansowo [67]. Opiekunowie osób chorych na nowotwory, w porównaniu do osób nieobciążonych opieką, znacznie częściej są nieobecni w pracy (absenteizm 8,39% *versus* 4,76% w skali tygodnia). Częściej też korzystają z wizyt lekarskich (6,53 *versus* 4,86 wizyty w skali 6 miesięcy) i częściej mają diagnozowaną depresję (iloraz szans (ang. *odds ratio*) OR: 1,46), niepokój (OR: 1,97) i migrenę (OR: 1,70) [68].

5. Niezaspokojone potrzeby (*unmet need*)

Nieoperacyjny GC lub GEJC jest chorobą nieuleczalną i śmiertelną, o złym rokowaniu i ograniczonych możliwościach leczenia. Ponieważ wczesny rak żołądka zwykle daje niewiele objawów lub nie daje ich wcale, u około 60-80% pacjentów diagnozuje się go już w zaawansowanym stadium [42]. Mediana OS wynosi w takich przypadkach mniej niż 12 miesięcy, co sprawia, że wszelkie dodatkowe korzyści w zakresie przeżycia u tych pacjentów mają ogromne znaczenie [69]. Populacja rozpatrywana w niniejszej analizie, czyli pacjenci o statusie HER2-dodatnim, doświadczają szczególnie agresywnego przebiegu choroby, o bardziej obciążającym przebiegu niż w przypadkach HER-ujemnych [70].

Stosowanie trastuzumabu w pierwszej linii zwiększa medianę OS w porównaniu z samą chemioterapią, ale niestety stosowanie go w kolejnych liniach często wiąże się z wyzwaniem ze względu na zmiany adaptacyjne w biologii nowotworu. Ekspresja HER2 może się zmniejszać, co sprawia, że istniejące terapie ukierunkowane na te receptory są nieskuteczne poza pierwszym rzutem [63]. Wzmaga to potrzebę dostarczenia nowych terapii ukierunkowanych na HER2 u pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu trastuzumabem.

Poprawa HRQoL u pacjentów z nowotworami zlokalizowanymi w przewodzie pokarmowym staje się w ostatnich latach – obok skuteczności i bezpieczeństwa – priorytetem w badaniach klinicznych nad nowymi lekami dla tej grupy [65]. Kryterium poprawy jakości życia jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów, którzy z różnych przyczyn mogą podlegać wyłącznie terapii paliatywnej, bez szans na wyleczenie. Minimalizowanie uciążliwych objawów choroby, utrudniających a często wręcz uniemożliwiających prawidłowe odżywianie organizmu, jest głównym celem terapii podtrzymującej u pacjentów z nowotworami połączenia żołądkowo-przełykowego oraz żołądka. Mając na uwadze wysoki poziom zachorowań na GC oraz GEJC wśród Polaków należy uznać, że kwestia silnego obniżenia ich HRQoL jest poważnym problemem w skali naszego kraju. Objawy rozważanych nowotworów bezpośrednio obciążają samego chorego, a pośrednio wykazują silny negatywny wpływ na rodzinę i innych bliskich z jego otoczenia. Sumarycznie otrzymujemy wielotysięczną rzeszę osób cierpiących z powodu ciężkich objawów klinicznych oraz obciążających skutków agresywnego leczenia nowotworów przełyku i żołądka [65].

Zapewnienie wymienionym grupom chorych dostępu do najlepszych leków, pozwalającym im 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.

Drugą, równie ważną kwestią jest brak programów profilaktyki czynnej, które pozwoliłyby na identyfikację chorych będących w początkowych stadiach choroby [72]. Kiedy nowotwór jest jeszcze w stadium bezobjawowym lub daje objawy niespecyficzne, szanse na jego wykrycie są minimalne. Pierwsze sygnały chorobowe bywają mylone z chorobą wrzodową lub zapaleniem błony śluzowej żołądka. Pacjent bywa leczony w tym kierunku i dopiero w sytuacjach nasilenia wykonywana zostaje gastroscopia – niestety, nowotwór bywa już wtedy na zaawansowanym, trudnym do wyleczenia etapie [73]. Wprowadzenie badań przesiewowych pod kątem wykrywania nowotworów żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego jest kolejną, obok leków, silną potrzebą, która wymaga w Polsce zaspokojenia.

6. Interwencja

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie leku trastuzumab derukstekan (produkt leczniczy Enhertu®) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Lek nie jest obecnie refundowany w tym wskazaniu w Polsce, natomiast jest refundowany w leczeniu raka piersi [74].

Trastuzumab derukstekan jest stosowany w praktyce klinicznej na terenie Unii Europejskiej już od 2020 roku – wtedy został wprowadzony do obrotu preparat Enhertu® [75].

6.1. Charakterystyka interwencji

Podstawowe informacje

Charakterystykę interwencji przedstawia Tabela 12, wykonana w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Enhertu® [1].

Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu®

Kryterium	Charakterystyka
Nazwa produktu	Enhertu®
Status leku sierocego	Nie
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg trastuzumabu derukstekanu. Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu Trastuzumab derukstekan jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ang. <i>antibody-drug conjugate</i> , ADC), który zawiera humanizowane przeciwciało monoklonalne (ang. <i>monoclonal antibody</i> , mAb) anty-HER2 IgG1 o tej samej sekwencji aminokwasowej co trastuzumab
Wygląd produktu	Liofilizowany proszek o barwie białej do żółtawobiałej
Rodzaj i zawartość opakowania	Opakowanie zawiera jedną fiolkę o pojemności 10 ml wykonaną z bursztynowego szkła borosilikonowego typu 1, zamkniętą korkiem z gumy butylowej, powlekanej fluorożywicą i zabezpieczoną żółtym, aluminiowo-polipropylenowym, karbowanym kapsłem typu flip-off.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory HER2
Kod ATC	L01FD04
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1508/001
Data dopuszczenia do obrotu w Europie	18 stycznia 2021 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 października 2023

Kryterium	Charakterystyka
Podmiot odpowiedzialny	Daiichi Sankyo Europe GmbH Zielstattstrasse 48 81379 Munich Niemcy

ADC - koniugat przeciwciała z lekiem (ang. *antibody-drug conjugate*); ATC - Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna; HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*).

Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Enhertu® jest obecnie zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) i amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w kilku wskazaniach: rak piersi (HER2-dodatni oraz z niską ekspresją HER2), niedrobnokomórkowy rak płuca, rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, oraz – tylko w FDA – w leczeniu nowotworów litych ogólnie.

Nie ma wskazań do stosowania leku wśród dzieci i młodzieży [1].

Szczegóły dotyczące rejestracji i rozszerzania wskazań rejestracyjnych leku w Europie i w USA przedstawia Tabela 13. Niebieskimi ramkami zaznaczono zarejestrowanie we wskazaniu GC oraz GEJC.

Tabela 13. Szczegóły dotyczące rejestracji leku Enhertu® w EMA i FDA [74,76]

Data wydania pozytywnej decyzji	Wskazanie	Komentarz
Europejska Agencja Leków – EMA		
14 września 2023	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą w genie HER2, którzy wymagają ogólnoustrojowego leczenia po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez immunoterapii.	Dodanie nowego wskazania
15 grudnia 2022	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi o niskim poziomie ekspresji HER2, które otrzymały wcześniej chemioterapię z powodu przerzutów lub nawrotów choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej.	Dodanie nowego wskazania
10 listopada 2022	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymywali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.	Dodanie nowego wskazania
23 czerwca 2022	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię opartą na lekach anty-HER2	Zmiana we wskazaniu inicjalnym
10 grudnia 2020	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie oparte na lekach anty-HER2	Rejestracja inicjalna

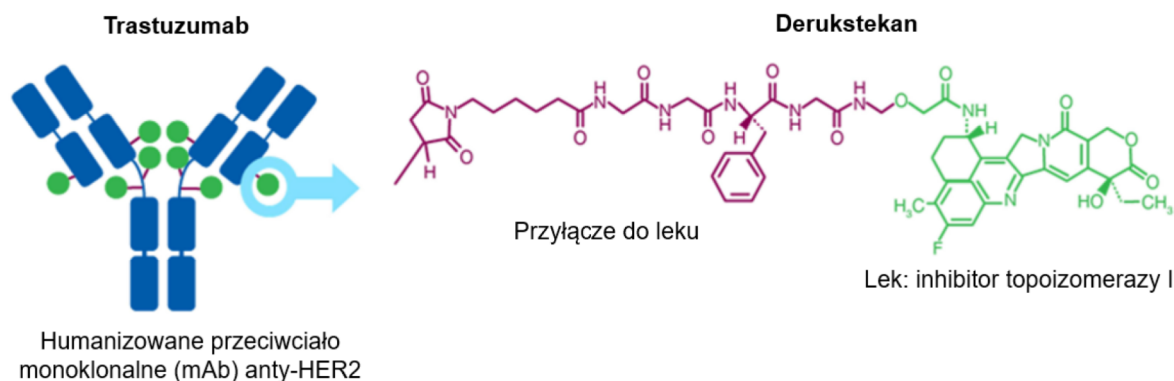
Data wydania pozytywnej decyzji	Wskazanie	Komentarz
Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków – FDA		
5 kwietnia 2024	Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi HER2-dodatnimi, którzy wcześniej otrzymali leczenie ogólnoustrojowe i nie mają zadowalających możliwości leczenia alternatywnego.	Dodanie nowego wskazania
11 sierpnia 2022	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, z mutacją w genie HER2 potwierdzoną zatwierdzonym testem, i którzy otrzymali wcześniej leczenie ogólnoustrojowe.	Dodanie nowego wskazania
8 maja 2022	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi o niskim poziomie ekspresji HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu przerzutów lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu sześciu miesięcy po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej.	Dodanie nowego wskazania
4 maja 2022	Leczenie dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, które otrzymały wcześniej schemat leczenia oparty na anty-HER2 w leczeniu przerzutowym, neoadjuwantowym lub adiuwantowym i u których wystąpił nawrót choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu.	Rozszerzenie wskazania
15 stycznia 2021	Leczeniu dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymywali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.	Dodanie nowego wskazania
20 grudnia 2019	Leczenie pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym, HER2-dodatnim rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie oparte na lekach anty-HER2 w leczeniu przerzutów.	Rejestracja inicjalna

EMA - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FDA - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*).

Substancja czynna i mechanizm działania

Trastuzumab derukstekan jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ang. *antibody-drug conjugate*, ADC). Składa się on z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (ang. *monoclonal antibody*, mAb) anty-HER2 immunoglobuliny G1, o tej samej sekwencji aminokwasowej co trastuzumab, kowalencyjnie połączony z derukstekanem, inhibitorem topoizomerazy I. Do każdej cząsteczki mAb przyłączonych jest około ośmiu cząsteczek DXd a zespolenie między nimi podlega selektywnemu rozszczepianiu już w docelowych komórkach nowotworowych [1,77]. Strukturę omawianego koniugatu przedstawia Rysunek 7.

Rysunek 7. Struktura koniugatu trastuzumab derukstekan



Opracowane na podstawie Azar, 2021 [78] oraz Portalu *Enhertu Healthcare Professionals* [94]

Po związaniu się z receptorem HER-2 na komórkach nowotworowych, przeciwciało wraz ze związanym z nim inhibitorem topoizomerazy zostaje internalizowane do komórki, gdzie za pośrednictwem enzymów lizosomalnych dochodzi do rozszczepienia łącznika. Uwolniony derukstekan uszkadza DNA komórki nowotworowej, przez co ma ona ograniczoną zdolność do replikacji i ostatecznie ulega apoptozie [78].

Innowacyjność omawianego koniugatu powoduje duże zainteresowanie wśród klinicystów i napawa optymizmem po wielu latach ograniczonych sukcesów w dziedzinie tworzenia skutecznych leków na nowotwory [77]. Preparat wykazuje aktywność w szerokim zakresie lokalizacji nowotworów litych, nawet w przypadku pacjentów leczonych uprzednio kilkoma preparatami [77].

Skuteczność

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Enhertu® oceniono w dwóch badaniach klinicznych:

- otwartym, jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy DESTINY-Gastric02 (NCT04014075), prowadzonym w Europie i Stanach Zjednoczonych. Badanie angażowało pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym GC lub GEJC, u których doszło do progresji przy otrzymywaniu wcześniejszego schematu leczenia opartego na trastuzumabie [79-81].
- randomizowanym, otwartym, badaniu klinicznym II fazy DESTINY-Gastric01 (NCT 03329690), prowadzonym w Japonii i Korei Płd. Badanie angażowało pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym GC lub GEJC, u których doszło do progresji przy otrzymywaniu co najmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia, obejmujących trastuzumab, lek z grupy fluoropirymidyny oraz pochodną platyny. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej

produkt Enhertu (N=126) lub chemioterapię wybraną przez lekarza: irynotekan (N=55) lub paklitaksel (N=7) [82-84].

W obydwu badaniach preparat był podawany w postaci wlewu dożylnego w dawce 6,4 mg/kg raz na trzy tygodnie do czasu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był w obydwu przypadkach odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response ratio*, ORR), drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) i przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). W badaniu prowadzonym w Japonii, wśród punktów końcowych drugiego rzędu było również przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) [79,82].

Badanie DESTINY-Gastric01 wykazało, że skuteczność leku trastuzumab derukstekan jest znacząco większa, niż skuteczność chemioterapii: pacjenci otrzymujący wnioskowaną interwencję osiągnęli ORR na poziomie 51%, podczas gdy chorzy leczeni komparatorem – tylko 14%. Mediana przeżycia całkowitego wśród uczestników ramienia interwencji była o 3,6 miesiąca dłuższa niż wśród uczestników ramienia komparatora (12,5 mies. *versus* 8,9 mies.) [83].

Podobne wyniki otrzymali badacze prowadzący badanie DESTINY-Gastric02, gdzie ORR wśród pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan wyniósł 42% a mediana przeżycia całkowitego 12,1 miesiąca [81].

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Enhertu® powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem fachowego personelu medycznego mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Pacjenci leczeni omawianym preparatem we wskazaniu GC lub GEJC powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek ≥ 2 według hybrydyzacji *in situ* (ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) dokonanej przy pomocy zwalidowanego testu [1].

Zalecana dawka wynosi 6,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu® można podawać w postaci wlewów 30-minutowych.

Z racji wymiotnego działania leku, jego podanie powinno być poprzedzone premedykacją preparatami zapobiegającymi nudnościom i wymiotom indukowanym chemioterapią.

Wystąpienie silnych działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Enhertu® [1].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Według danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego [1], podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu® należy:

- zwracać szczególną uwagę na pojawiający się u pacjentów kaszel, duszność i gorączkę, gdyż notowane były śmiertelne przypadki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc;
- monitorować morfologię krwi, gdyż podczas badań klinicznych pojawiały się przypadki gorączki neutropenicznej, zakończone zgonem;
- regularnie monitorować czynność serca, gdyż lek może przyczyniać się do zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory;
- stosować skuteczną antykoncepcję, gdyż produkt leczniczy Enhertu® może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży (po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu obserwowano przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka);
- produkt leczniczy Enhertu® należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane, obserwowane u pacjentów z nowotworami litymi przyjmujących trastuzumab derukstekan w dawce 6,4 mg/kg przedstawia Tabela 14. Pogrupowano je według częstości ich występowania, stosując poniższą regułę:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela przedstawia tylko działania występujące bardzo często i często.

Tabela 14. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z nowotworami litymi, przyjmujących Enhertu w badaniach klinicznych w dawce 6,4 mg/kg [1]

Działanie niepożądane	Bardzo częste	Częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych	×	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia	×	
Gorączka neutropeniczna		×
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	×	
Odwodnienie		×
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy, zaburzenia smaku	×	
Zawroty głowy		×
Zaburzenia oka		
Suchość oka, niewyraźne widzenie		×
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Śródmiąższowa choroba płuc, duszność, kaszel	×	
Krwawienie z nosa		×
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	×	
Niestrawność, rozdęcie brzucha, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcia		×
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferaz	×	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Łysienie	×	
Wysypka, świąd, hiperpigmentacja skóry		×
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bóle mięśniowo-szkieletowe	×	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy	×	
Badania diagnostyczne		
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zmniejszenie masy ciała	×	
Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		×

W przypadku 2 spośród 2 213 pacjentów (0,1%) zaobserwowano pojawienie się w trakcie leczenia przeciwciał neutralizujących preparat Enhertu®. Po terapii przeciwciała stwierdzono u 47 pacjentów (2,1%). Nie stwierdzono związku między rozwojem przeciwciał a reakcjami typu alergicznego [1].

Mimo, że obydwa rozpatrywane badania kliniczne były prowadzone w różnych regionach geograficznych (Gastric02 w Europie i Stanach Zjednoczonych, natomiast Gastric01 w Japonii i Korei Płd.), nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji lub skuteczności pomiędzy pacjentami z poszczególnych grup etnicznych [1].

6.2. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym GC/GEJC w dniu 25.07.2024 przeprowadzono a następnie 20.09.2024 zaktualizowano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji (AOTMiT) – Polska;
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) – Walia;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) – Kanada;
- *Haute Autorité de Santé* (HAS) – Francja;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) – Niemcy;
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) – Irlandia;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) – Wielka Brytania;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) – Australia;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) – Nowa Zelandia;
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC) – Szkocja;
- *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) – Włochy.

Podsumowanie przeglądu rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne dla preparatu trastuzumab derukstekan w leczeniu zaawansowanego GC oraz GEJC

Jednostka oceniająca (Kraj)	Kierunek rekomendacji (zakres)		Data
HAS (Francja)	Pozytywna rekomendacja refundacyjna Leczenie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio co najmniej dwie linie leczenia oparte na trastuzumabie [89]	Negatywna rekomendacja refundacyjna Leczenie pacjentów w liniach wcześniejszych niż trzecia [89]	24 maja 2023
IQWiG/G-BA (Niemcy)	Negatywna rekomendacja refundacyjna Nie udowodniono dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą [85]		26 kwietnia 2023
CADTH (Kanada)	Preparat trastuzumab derukstekan jest aktualnie rozpatrywany w kanadyjskiej Agencji pod kątem wydania rekomendacji refundacyjnej [86]		stan na dzień 30 września 2024
NICE (Wielka Brytania)	-- brak rekomendacji -- Ocena preparatu nie mogła zostać wykonana, gdyż podmiot odpowiedzialny nie wnioskował o to [87]		6 kwietnia 2023
SMC (Szkocja)	-- brak rekomendacji -- Ocena preparatu nie mogła zostać wykonana, gdyż podmiot odpowiedzialny nie wnioskował o to [88]		7 czerwca 2024
AOTMiT (Polska)	Preparat trastuzumab derukstekan w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny polskiej Agencji.		
PTAC (Nowa Zelandia)	Preparat trastuzumab derukstekan w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny nowozelandzkiej Agencji.		
AWMSG (Walia)	Preparat trastuzumab derukstekan w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny walijskiej Agencji.		
PBAC (Australia)	Preparat trastuzumab derukstekan w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny australijskiej Agencji.		
NCPE (Irlandia)	Preparat trastuzumab derukstekan w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny irlandzkiej Agencji.		
AIFA (Włochy)	Preparat trastuzumab derukstekan w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny włoskiej Agencji.		

AIFA – Włoska Agencja Leków (it. Agenzia Italiana del Farmaco); AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG - Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium.

Jedynie Francja i Niemcy wydały już decyzje refundacyjne dla trastuzumabu derukstekanu we wskazaniu zaawansowanego GC/GEJC: francuska agencja (fr. *Haute Autorité de Santé*, HAS) rekomenduje finansowanie leku z funduszy publicznych wyłącznie w trzeciej i dalszych liniach. Niemiecka agencja (niem. *Der Gemeinsame Bundesausschuss/Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, G-BA/IQWiG) wystawiła rozpatrywanemu lekowi rekomendację negatywną. W Kanadzie obecnie toczy się postępowanie rozstrzygające.

Szkocja i Wielka Brytania wydały oświadczenia wyjaśniające brak rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Enhertu® (są powodem niepodjęcia przez podmiot odpowiedzialny adekwatnych starań). Pozostałe kraje, w tym Polska, nie podają żadnych informacji na temat prowadzonych w tym obszarze działań.

7. Komparator

7.1. Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia kluczowych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu zaawansowanego GC oraz GEJC, przeprowadzono wyszukiwanie w medycznych bazach danych oraz witrynach internetowych (data wyszukiwania: 24.06.2024, aktualizacja: 20.09.2024). Zidentyfikowano zalecenia następujących organizacji:

- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) [25],
- *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie* (DGHO) [26,27],
- *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [28],
- *The French Society of Gastroenterology* (SNFGE): [29],
- *European Society of Medical Oncology* (ESMO) [30],
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [14],
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [31],
- *Alberta Health Services* (AHS) [32-33].

Poniższy przegląd (Tabela 16) i zestawienie terapii zalecanych pacjentom (Tabela 17) obejmują zalecenia dotyczące wyłącznie pacjentów o statusie HER2-dodatnim, gdyż tylko tej populacji chorych na zaawansowany GC oraz GEJC dotyczy niniejsza analiza.

Klasyfikacji wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dokonano w oparciu o siłę dowodów, wynikającą z oceny metodologii badań oraz siłę zalecenia, która odzwierciedla przekonanie autorów o zasadności stosowania zalecenia. Omówienie systemów klasyfikacji przyjętych w analizowanych wytycznych przedstawiono w Załączniku 11.2.

Tabela 16. Wybrane zalecenia postępowania terapeutycznego w zaawansowanym GC/GEJC u pacjentów o statusie HER2-dodatnim

Rekomendacja	Zalecane postępowanie
Polska	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): „Nowotwory układu pokarmowego” (2015) [25] Zasięg: Polska	W leczeniu GC oraz GEJC stosuje się te same schematy leczenia <u>1-sza linia leczenia:</u> • trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną, fluoropirymidyną i kapecytabiną; <u>2-ga linia leczenia:</u> • (pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w pierwszej linii i nadal pozostają w dobrym stopniu sprawności): docetaksel, paklitaksel (w monoterapii lub z dodatkiem ramucyrumabu) lub irynotekan
Europa	

Rekomendacja	Zalecane postępowanie
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): “Esophageal Cancer” (2023) [26] “Gastric cancer” (2024) [27] Zasięg: Niemcy, Austria, Szwajcaria	W leczeniu GC oraz GEJC stosuje się te same schematy leczenia <u>2-ga linia leczenia:</u> • pacjenci o potwierdzonym statusie HER2-dodatnim i otrzymujący we wcześniejszym leczeniu trastuzumab, otrzymują trastuzumab derukstekan; • chorzy bez przeciwwskazań do chemioterapii otrzymują ramucyrumab w skojarzeniu z paklitaksem, ci, którzy nie mogą przyjąć skojarzenia otrzymują ramucyrumab w monoterapii; • pacjenci, którzy mają przeciwwskazania do terapii anty-angiogennej otrzymują taksany lub irynotekan (ten ostatni, w przypadku GC, również w schemacie FOLFIRI). <u>3-cia linia leczenia:</u> • pacjenci o potwierdzonym statusie HER2-dodatnim, otrzymujący wcześniej trastuzumab, ale nie otrzymujący trastuzumabu derukstekan w drugiej linii, w trzeciej linii otrzymują właśnie trastuzumab derukstekan; • chorzy kierowani na chemioterapię mogą otrzymywać doustnie triflurydynę+typiracyl, ewentualnie taksany lub irynotekan i.v.; • indywidualna terapia, dobrana w oparciu o ESCAT (poziom I lub II).
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): “Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults” (2023) [28] Zasięg: Wielka Brytania	Wytyczne dotyczą terapii GEJC Pacjenci, u których resekcja nie jest możliwa, powinni skorzystać z chemoradioterapii, lub – gdy to niemożliwe – chemioterapii, paliatywnej radioterapii lub BCS. <u>1-sza linia leczenia:</u> • leczenie dwuskładnikowe: 5-FU lub kapecytabina, w połączeniu z cisplatyną lub oksaliplatyną, lub • leczenie trzyskładnikowe: 5-FU lub kapecytabina, w połączeniu z cisplatyną lub oksaliplatyną, wzbogacone dodatkowo o epirubicynę. Do chemioterapii (u pacjentów HER2-dodatnich) zalecane jest dodanie trastuzumabu. <u>2-ga linia leczenia:</u> • może opierać się na chemioterapii paliatywnej, można też pacjenta skierować na badania kliniczne nad nowymi lekami.
The French Society of Gastroenterology (SNFGE): “Esophageal cancer - French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFP, RENAPE, SNFCP, AFEF, SFR)” (2023) [29] Zasięg: Francja	Wytyczne dotyczą terapii GEJC <u>1-sza linia leczenia:</u> • trastuzumab w połączeniu z platyną i chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (stopień rekomendacji: B). <u>2-ga linia leczenia:</u> • chemioterapia oparta na taksanach (paklitaksel lub docetaksel), lub paklitaksel+ramucyrumab/irynotekan (ten ostatni sam lub ze schematem FOLFIRI) lub trastuzumab derukstekan, jeśli jest dostępny (konsensus ekspertów)

Rekomendacja	Zalecane postępowanie
European Society of Medical Oncology (ESMO): <i>“Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up” (2022) [30]</i> Zasięg: Europa	Wytyczne dotyczą terapii GC <u>1-sza linia leczenia:</u> - chemioterapia dwuskładnikowa (fluoropirymidyna i pochodne platyny, przy czym preferowana jest oksaliplatyna, zwłaszcza u starszych pacjentów) [I, A], - pacjenci, którzy nie tolerują platyny, mogą jako alternatywę stosować irynotekan z 5-FU [II, B], - chemioterapia trzyskładnikowa, z taksanami, nie jest rekomendowana w pierwszej linii leczenia ze względu na dużą toksyczność [I, C] - pacjenci o statusie HER2-dodatnim powinni mieć do leczenia dodany trastuzumab [I, A; MCBS 3; ESCAT I-A], - pełna resekcja może być rozważana tylko w przypadkach oligometastazy i odpowiedzi na podawaną chemioterapię [V, C] <u>2-ga linia leczenia:</u> - pacjenci bez przeciwwskazań do chemioterapii lub terapii antyangiogennej otrzymują ramucyrumab z paklitaksem [I, A; MCBS 2], - chorzy z przeciwwskazaniami do chemioterapii otrzymują ramucyrumab w monoterapii [I, B; MCBS 1], - w przypadku braku dostępności ramucyrumabu, chorym należy podawać paklitaksel, docetaksel lub monoterapię irynotekaniem [I, A] lub FOLFIRI [II, B], - nie zaleca się podawania pacjentom z zaawansowanym GC o statusie HER2-dodatnim trastuzumabu w liniach dalszych niż pierwsza [I, D], natomiast trastuzumab derukstekan może być podawany [II, B; ESMO-MCBS 4] - pacjenci z przeciwwskazaniem do terapii antyangiogennej otrzymują taksany lub irynotekan [I, A], <u>3-cia linia leczenia:</u> - doustnie podawane triflurydyna+typiracyl [I, A; MCBS 3], lub - dożylnie podawane taksany lub irynotekan [II, B]
Ameryka	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <i>“Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer” (2024) [14]</i> Zasięg: USA	Wytyczne dotyczą terapii GC Pacjenci z lokalnie zaawansowanym, przerzutowym lub wznowionym GC powinni być skierowani na chemoradioterapię, terapię systemową lub BSC, w zależności od statusu sprawności ECOG. <u>1-sza linia leczenia:</u> - fluoropirymidyna (florouracyl lub kapecytabina) w połączeniu z pochodnymi platyny (oksaliplatyna lub cisplatyna) i trastuzumabem* [2A]; Oksaliplatyna, z racji mniejszej toksyczności, jest preferowana od cisplatyny. *dozwolone są też biosimilary trastuzumabu, o ile są dopuszczone przez FDA <u>2-ga i dalsze linie leczenia:</u> - preferowane są: ramucyrumab z paklitaksem, docetaksel, paklitaksel, irynotekan oraz triflurydyna z typiracylem (te ostatnie tylko w trzeciej i dalszych liniach) [kategoria 1], a także florouracyl z irynotekaniem. U pacjentów HER2-dodatnich preferowany jest trastuzumab derukstekan; - można podać również: ramucyrumab w monoterapii [kategoria: 1], docetaksel z irynotekaniem [kategoria: 2B], a także irynotekan z cisplatyną, fluorouracyl z irynotekaniem i ramucyrumabem lub irynotekan z ramucyrumabem.

Rekomendacja	Zalecane postępowanie
American Society of Clinical Oncology (ASCO): <i>“Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline” (2023) [31]</i> Zasięg: USA	W leczeniu GC oraz GEJC stosuje się te same schematy leczenia <u>1-sza linia leczenia:</u> - trastuzumab i pembrolizumab, w zestawieniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i oksaliplatynie [jakość dowodu: niska; siła rekomendacji: duża] <u>2-ga i dalsze linie leczenia:</u> - pacjenci o statusie HER2-dodatnim po niepowodzeniu leczenia w pierwszej linii powinni dostawać trastuzumab derukstekan [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: duża] - w drugiej i trzeciej linii należy pacjentom podawać ramucyrumab i paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: duża] - Po progresji w drugiej linii leczenia, pacjentom można oferować triflurydynę+typiracyl.
Alberta Health Services (AHS): <i>“Esophageal Cancer” (2021) [32]</i> <i>“Gastric Cancer” (2021) [33]</i> Zasięg: Kanada	W leczeniu GC oraz GEJC stosuje się te same schematy leczenia <u>1-sza linia leczenia:</u> - fluoropirymidyna, cisplatyna i trastuzumab [poziom dowodu:1] - niwolumab (nierefundowany) <u>2-ga linia leczenia:</u> - paklitaksel w monoterapii lub z ramucyrumabem, irynotekan lub FOLFIRI, jeśli w linii poprzedzającej otrzymywali platynę, fluoropirymidynę z platyną, jeśli wcześniej otrzymywali FOLFIRI, docetaksel [poziom dowodu: 1] <u>3-cia i dalsze linie leczenia:</u> - triflurydyna+typiracyl [poziom dowodu: 1]

ACHBT – Stowarzyszenie Chirurgów i Transplantologów Wątroby, Przewodów Żółciowych i Trzustki (fr. *Association De Chirurgie Hépatobilio-Pancréatique et Transplantation*); AHS – Służba Zdrowia w Albercie, Kanada (ang. *Alberta Health Services*); AFEF – Francuskie Towarzystwo Hepatologiczne (fr. *Association Française pour l’Étude du Foie*); ASCO – Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*); BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*); DGHO – Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej (niem. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*); ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; ESCAT – Skala praktycznej przydatności klinicznej celów molekularnych (ang. *Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*); ESMO – European Society of Medical Oncology; FDA – Amerykańska Agencja ds. żywności i leków (ang. *Food and Drug Administration*); FFCD – Francuska Federacja ds. Nowotworów Przewodu Pokarmowego (fr. *Fédération Francophone de Cancérologie Digestive*); FU – fluorouracyl; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); GERCOR – Wielodyscyplinarna Współpraca w Onkologii (fr. *Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie*); HER – Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Human epidermal growth factor receptor*); MCBS – skala korzyści klinicznych (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*); NCCN – Amerykańska kompleksowa sieć ds. walki z rakiem (ang. *National Comprehensive Cancer Network*); NICE – Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*); PD-L – ligand zaprogramowanej śmierci (ang. *Programmed death-ligand*); PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RENAPE – Francuska sieć referencyjna ds. rzadkich guzów otrzewnej (fr. *Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine*); SFCD – Francuskie Stowarzyszenie Chirurgów Układu pokarmowego (fr. *Société Française de Chirurgie Digestive*); SFED – Francuskie Stowarzyszenie Eddoskopii (fr. *Société Française d’Endoscopie Digestive*); SFP – Francuskie Stowarzyszenie Patologów (fr. *Société Française de Pathologie*); SFR – Francuskie Stowarzyszenie Radiologów (fr. *Société Française de Radiologie*); SFRO – Francuskie Stowarzyszenie Radiologów Onkologicznych (fr. *Société Française de Radiothérapie Oncologique*); SNFCP – Francuskie Stowarzyszenie Proktologów (fr. *Société Nationale Française de Colo-Proctologie*); SNFGE – Francuskie Stowarzyszenie Gastroenterologów (fr. *Société Nationale Française de Gastroentérologie*); TNCD – Francuski Tezaurus Onkologii Przewodu Pokarmowego (fr. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*); UNICANCER – Francuska Federacja Ośrodków Onkologicznych (fr. *Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer*); USA – Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (ang. *United States of America*).

Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowanym GC/GEJC są w dużej mierze spójne. Wynika z nich, że u pacjentów z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem w pierwszej linii, preferowany jest trastuzumab derukstekan. Wskazują również na stosowanie

w drugiej linii leczenia ramucyrumabu, taksanów oraz irynotekanu, a w kolejnych liniach także triflurydyny z typiracylem, taksanów, ramucyrumabu i irynotekanu jeśli nie były wcześniej stosowane.

Tabela 17. Podsumowanie zaleceń postępowania terapeutycznego w zaawansowanym GC/GEJC u pacjentów o statusie HER2-dodatnim

		PTOK 2015	DGHO 2024	NICE 2023	SNFGE 2023	ESMO 2022	NCCN 2024	ASCO 2023	AHS 2021
1-sza linia	Trastuzumab + kapecytabina								
	Trastuzumab + 5-florouracyl + cisplatyna								
	Irynotekan								
	Epirubicyna								
2-ga linia	Taksany (docetaksel, paklitaksel)								
	Ramucyrumab								
	Irynotekan								
	<u>Trastuzumab derukstekan</u>								
	FOLFIRI								
	Florouracyl								
	Cisplatyna								
3-cia linia	<u>Trastuzumab derukstekan</u>								
	Taksany (docetaksel, paklitaksel)								
	Irynotekan								
	Triflurydyna+typiracyl								
	Ramucyrumab								
	Florouracyl								
	Cisplatyna								

kolorem szarym zaznaczono terapie rekomendowane przez dane towarzystwo

AHS – Służba Zdrowia w Albercie, Kanada (ang. *Alberta Health Services*); ASCO – Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*); DGHO - Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej (niem. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*); ESMO - *European Society of Medical Oncology*; GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); NCCN - Amerykańska kompleksowa sieć ds. walki z rakiem (ang. *National Comprehensive Cancer Network*); NICE – Brytyjski Instytut Zdrowia (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*); PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SNFGE – Francuskie Stowarzyszenie Gastroenterologów (fr. *Société Nationale Française de Gastroentérologie*).

Każda spośród opcji terapeutycznych dla pacjentów HER2-dodatnich wymienianych w wytycznych, jest w Polsce zarejestrowana i refundowana. **Jedynym wyjątkiem pod względem refundacji jest trastuzumab derukstekan, lek, którego bezpośrednio dotyczy niniejsza analiza.**

Ramucyrumab (Cyramza®) oraz triflurydyna z typiracylem (Lonsurf®) refundowane są w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-

przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”. Aktualny program (część dotycząca leczenia GC oraz GEJC) przedstawiony jest w Załączniku 11.1, natomiast ceny leków przedstawia Tabela 24 w Załączniku 11.3.

Pozostałe leki refundowane są w ramach katalogu chemioterapii [74] a szczegóły na ten temat zawiera Tabela 25 w Załączniku 11.3.

7.2. Aktualna praktyka medyczna w Polsce

Pacjenci z diagnozą zaawansowanego, niepodlegającego resekcji raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” oraz – w przypadku braku spełnienia kryteriów włączenia do programu – terapiami z katalogu chemioterapii.

7.3. Wybór komparatora wraz z uzasadnieniem

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne: „Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [90], „Ustawę z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw” [91] a także „Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, Wersja 3.0.” [95].

Analiza kliniczna oraz analiza ekonomiczna polegają na porównaniu efektywności klinicznej i ekonomicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć także kwestie takie jak skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) [92] wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych.

Przy wyborze komparatora rozpatrywano technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Rozważano następujące technologie medyczne:

- ramucyrumab,
- taksany (docetaksel, paklitaksel),
- irynotekan,
- triflurydyna+typiracyl.

Według wytycznych, zarówno krajowych jak i zagranicznych, pacjenci z HER2-dodatnim, zaawansowanym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego powinni otrzymywać trastuzumab derukstekan. Obok niego w drugiej linii leczenia wskazywany jest ramucyrumab (w skojarzeniu z paklitakselem lub w monoterapii) przy czym wytyczne nie odnoszą się w tym przypadku do nadekspresji HER2 – rekomendowany jest w całej populacji chorych na GC/GEJC, a w przypadku jego niedostępności lub niemożności jego zastosowania rekomenduje się chemioterapię (taksany oraz irynotekan). Natomiast w trzeciej linii wymieniana jest dodatkowo triflurydyna z typiracylem oraz leki rekomendowane w drugiej linii, jeśli nie zostały dotychczas zastosowane.

Biorąc pod uwagę, że w Polsce funkcjonuje program lekowy B.58 dedykowany chorym z GC i GEJC, aktualnie pacjenci o statusie HER2-dodatnim trafiający do programu otrzymują w jego ramach ramucyrumab (w skojarzeniu z paklitakselem) w II linii leczenia oraz triflurydynę z typiracylem w III linii leczenia. Te nowoczesne preparaty – zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w związku z brakiem refundacji trastuzumabu derukstekanu – obecnie stanowią w Polsce leczenie pierwszego wyboru. Pozostałe, starsze preparaty z grupy chemioterapeutyków są lekami drugiego wyboru i co do zasady podaje się je głównie tym chorym, którzy mają przeciwwskazania do terapii anty-angiogennej lub nie tolerują innowacyjnych technologii medycznych dedykowanych GC lub GEJC.

Wszystkie wspomniane leki są w Polsce zarejestrowane i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii (ramucyrumab jest finansowany w skojarzeniu z paklitakselem a połączenie to wynika ze wskazania w ChPL - w badaniu rejestracyjnym ramucyrumab podawano we wnioskowanej populacji właśnie z wymienionym taksanem). Istotnym jest, że żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest terapią celowaną anty-HER2 i nie istnieją aktualnie dowody na ich skuteczność w podgrupie chorych na GC/GEJC z nadekspresją HER2, pochodzące z badań klinicznych. Tym samym w populacji polskich pacjentów z zaawansowanym GC/GEJC, mających status HER2-dodatni, istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie skutecznego i bezpiecznego leczenia celowanego anty-HER po niepowodzeniu terapii pierwszoliniowej.

W związku z powyższym, aktualnie potwierdzenie u pacjentów z GC/GEJC statusu HER2+ jest istotne wyłącznie przed rozpoczęciem leczenia systemowego i determinuje możliwość zastosowania trastuzumabu. W drugiej, trzeciej i kolejnych liniach leczenia nie ma natomiast

znaczenia, jako że zarówno ramucyrumab, jak i triflurydyna z typiracylem są dostępne dla całej populacji chorych. Jednocześnie brak przeprowadzenia diagnostyki na początku ścieżki leczenia pacjenta, poza niemożnością wdrożenia leczenia trastuzumabem i tym samym zastosowanie samej chemioterapii, równocześnie sugeruje brak skłonności lekarza do jej zlecenia – tym samym nie należy spodziewać się diagnozowania pacjentów w kierunku HER2+ na późniejszych etapach ścieżki terapeutycznej. Natomiast przeprowadzenie diagnostyki przed zainicjowaniem leczenia, wskazuje na postępowanie zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz na otwartość lekarza na nowe technologie medyczne i w przypadku wystąpienia progresji u pacjenta z potwierdzonym statusem HER2+ stosującego trastuzumab finansowany aktualnie z katalogu chemioterapii, kontynuowanie jego leczenia w ramach programu lekowego B.58, zamiast stosowania klasycznych chemioterapeutyków. Z uwagi na wnioskowany sposób finansowania trastuzumabu derukstekanu w tym samym programie lekowym, należy uznać, że wyłącznie ramucyrumab oraz triflurydyna z typiracylem stanowią dla niego komparatory, natomiast taksany i irynotekan nie stanowią właściwych komparatorów jako leki o mniejszej skuteczności i jednocześnie gorzej tolerowane przez pacjentów, rekomendowane do stosowania wyłącznie w sytuacji niemożności zastosowania lub braku dostępu do ramucyrumabu i/lub triflurydyny z typiracylem,

Rozpatrując wszystkie powyższe fakty, za adekwatne komparatory dla produktu leczniczego trastuzumab derukstekan uznaje się leki stosowane w ramach aktualnego programu lekowego B.58:

- w drugiej linii:
 - ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem
- w trzeciej i dalszych liniach:
 - triflurydyna z typiracylem.

8. Punkty końcowe

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT, w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia [95]. EMA oraz FDA [96,97] zalecają, aby podczas oceny leków przeciwnowotworowych w ramach punktów końcowych uwzględniać parametry, takie jak:

- całkowite przeżycie, czyli czas jaki upłynął od daty randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny (ang. *overall survival*, OS);
- czas przeżycia wolny od progresji, czyli czas jaki upłynął pomiędzy randomizacją a datą radiologicznej progresji nowotworu lub śmierci z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej (ang. *progression-free survival*, PFS). Podobne parametry to czas przeżycia bez choroby (ang. *disease-free survival*, DFS, *event-free survival*, EFS oraz *relapse-free survival*, RFS);
- ogólny współczynnik odpowiedzi to odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami całkowitej lub częściowej odpowiedzi oraz czasu trwania tej odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR);
- jakość życia pacjentów (ang. *quality of life*, QoL) oraz wyniki zorientowane na pacjenta (ang. *patient-related outcomes*, PROs);
- bezpieczeństwo.

Zgodnie z powyższymi założeniami, ocena efektywności klinicznej terapii preparatem trastuzumab derukstekan pacjentów z zaawansowanym GC/GEJC, mających status HER2-dodatni, oparta będzie na punktach końcowych takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania. Analizowane będą też punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz oceniony zostanie wpływ proponowanej kombinacji leków na poprawę jakości życia pacjentów, którzy tą terapię stosują.

9. Typ badania

Do analizy głównej, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [95], zostaną włączone w pierwszej kolejności badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT) umożliwiające ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii trastuzumabem derukstekanem pacjentów z zaawansowanym GC/GEJC, mających status HER2-dodatni w drugiej albo kolejnych liniach leczenia. W przypadku nieodnalezienia badań typu RCT, do analizy włączone zostaną również badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

10. Podsumowanie – PICOS i zakres analiz

10.1. Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy klinicznej, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u dorosłych pacjentów ze statusem HER2-dodatnim, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe. Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne oraz praktykę, gdzie trastuzumab stanowi złoty standard leczenia pierwszej linii pacjentów HER2-dodatnich, leczenie systemowe jest tożsame z terapią z udziałem trastuzumabu.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują dostępność terapii w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Celem wprowadzenia refundacji dla stosowania preparatu trastuzumab derukstekan jest zwiększenie dostępności skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych do stosowania w leczeniu zaawansowanego GC/GEJC u dorosłych pacjentów.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie wnioskowanego preparatu z dostępnym obecnie leczeniem pacjentów w obecnym programie lekowym, jakim jest podanie im ramucyrumabu z paklitakselem (2 linia leczenia) lub triflurydyny z typiracylem (3 lub dalsze linie) po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej terapii opartej na trastuzumabie.

W ramach analizy klinicznej, w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania kliniczne bezpośrednio porównujące **trastuzumab derukstekan z kombinacją ramucyrumabu z paklitakselem w II linii leczenia oraz z kombinacją triflurydyny z typiracylem w III i dalszych liniach**. Rozważa się włączenie do analizy, poza badaniami randomizowanymi, również badań nierandomizowanych oraz badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo terapii uzyskane w praktyce klinicznej (badania typu *real-world evidence*, RWE). W przypadku braku badań opisujących wyniki bezpośredniego porównania pomiędzy wymienionymi lekami, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie w oparciu o zidentyfikowane dane dla ustalonych komparatorów.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparator, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)

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 [1]
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*).

10.2. Zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena zasadności ekonomicznej stosowania trastuzumabu derukstekanu u dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Zaawansowany GC oraz GEJC mają znaczący wpływ na jakość i długość życia chorego. Z tego powodu, ocena ekonomiczna stosowania trastuzumabu derukstekanu zostanie przeprowadzona z użyciem techniki analizy koszty-użyteczność, gdzie miarą wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość. Wynik analizy zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Zastosowany zostanie także dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia GC/GEJC ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Komparatorami w analizie ekonomicznej, podobnie jak w części klinicznej, będzie ramucyrumab z paklitakselem w II linii leczenia oraz triflurydyna z typiracylem w III i dalszych liniach.

Analiza koszty-użyteczność zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem stworzonego modelu ekonomicznego typu model Markowa.

Analiza zostanie przygotowana z perspektywy płatnika publicznego. Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta) nie zostanie uwzględniona, gdyż jest tożsama z perspektywą NFZ – najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych kosztów, tj. koszty programu lekowego i chemioterapii ponoszone są w całości przez płatnika publicznego.

Dla kluczowych parametrów modelu zostanie przeprowadzona analiza wrażliwości.

10.3. Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków budżetu płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych trastuzumabu derukstekanu u dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe, w ramach istniejącego programu lekowego B.58

Analiza zostanie przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona z uwzględnieniem następujących aktywności:

- oszacowanie wielkości populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do terapii trastuzumabem derukstekanem w rozważanym horyzoncie czasowym;
- oszacowanie udziałów w rynku dostępnych opcji terapeutycznych zarówno aktualnych (scenariusz istniejący), jak i przyszłych (scenariusz nowy);
- kalkulacja kosztów związanych z leczeniem rozważanej populacji;
- obliczenie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach analizy oraz inkrementalnych wydatków.

Analiza wpływu na budżet przetestuje także niepewność związaną z rozważanymi parametrami analizy poprzez uwzględnienie wariantu minimalnego i maksymalnego (analiza scenariuszy skrajnych) oraz analizy wrażliwości.

Analiza oceni także wpływ refundacji trastuzumabu derukstekanu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

11. Aneks

11.1. Proponowany program lekowy B.58

The image is a complex abstract graphic design. On the left side, there is a vertical purple bar. To its right, a grid of black bars of varying heights is arranged in a structured manner. The bars are organized into rows and columns, with some bars being taller than others. The background is white, and the overall composition is minimalist and geometric. The black bars are of different widths and heights, creating a sense of depth and rhythm. The purple bar is a solid, vibrant color that stands out against the white background. The grid of black bars is a key element of the design, with the bars arranged in a way that suggests a data visualization or a architectural plan. The large black rectangular area on the right side of the image is a solid, uniform block of black, providing a strong contrast to the white background and the other elements.

An abstract graphic design featuring a vertical purple bar on the left side. The main area is divided into three horizontal panels by thin purple lines. Each panel contains a series of black vertical bars of varying heights, creating a rhythmic, barcode-like pattern. The bars are solid black and set against a light gray background. The overall composition is minimalist and geometric.

11.2. Gradacja rekomendacji w wytycznych

Tabela 19. Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego PTOK [25]

Wytyczne PTOK
Poziomy dowodów
I. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanaliz badań klinicznych z randomizacją
II. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych
III. Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
IV. Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów
Stopnie rekomendacji
A. Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
B. Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
C. Wskazania określone indywidualnie

PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Tabela 20. Jakość dowodów i kategorie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego ESMO [30]

Wytyczne ESMO
Jakość dowodów
I. Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności
II. Dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością
III. Prospektywne badania kohortowe
IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Kategorie rekomendacji
A. Silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną - silna rekomendacja
B. Silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią - ogólnie rekomendowane
C. Niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
D. umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
E. silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana

ESMO - Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology*).

Tabela 21. Stopnie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych SFNGE [29]

Wytyczne SFNGE
Stopnie rekomendacji
A. Jakość dowodu wysoka - zdecydowanie zalecane w oparciu o bardzo solidne dowody naukowe (np. kilka randomizowanych badań kontrolowanych/metaanaliza) Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły naszą pewność co do szacunkowego efektu
B. Jakość dowodu umiarkowana - zwykle zalecane w oparciu o założenia naukowe (np. jedno randomizowane badanie kontrolowane). Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i może zmienić oszacowanie
C. Jakość dowodu niska - słabe dowody naukowe (np. jedno lub kilka badań nierandomizowanych). Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie
D. Jakość dowodu bardzo niska - opinie ekspertów (zgodne lub nie). Wszelkie szacunki efektu są bardzo niepewne

SFNGE – Francuskie Stowarzyszenie Gastroenterologów (fr. *Société Nationale Française de Gastroentérologie*).

Tabela 22. Kategorie dowodów naukowych i konsensusu oraz kategorie preferencji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego NCCN [14]

Wytyczne NCCN
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu
1. Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2A. Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B. Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3. Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe
Kategorie preferencji
Interwencja preferowana. Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja. Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach. Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)

NCCN - Amerykańska kompleksowa sieć ds. walki z rakiem (ang. *National Comprehensive Cancer Network*).

Tabela 23. Jakość dowodów i siła rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego ASCO [31]

Wytyczne ASCO
Jakość dowodów
Dowód wysokiej jakości - jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest bliski efektowi oszacowanemu
Dowód umiarkowanej jakości – jesteśmy umiarkowanie pewni co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie bliski efektowi szacowanemu, jest jednak taka możliwość, że jest on znacząco inny
Dowód niskiej jakości - nasza pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może być znacząco inny od oszacowanego

Wytyczne ASCO

Dowód bardzo niskiej jakości - nasza pewność co do oszacowanego efektu jest bardzo niewielka: jest duża szansa, że rzeczywisty efekt jest znacząco różny od oszacowanego

Siła rekomendacji

Silna rekomendacja:

- w przypadku rekomendacji *za interwencją* pożądany efekt przewyższa efekty niepożądane;
- w przypadku rekomendacji *przeciwko interwencji* efekty niepożądane przewyższają pożądany efekt;
- wszyscy lub prawie wszyscy wykonaliby rekomendację

Słaba rekomendacja:

- w przypadku rekomendacji *za interwencją* pożądany efekt prawdopodobnie przewyższa efekty niepożądane, ale istnieje co do tego niepewność;
- w przypadku rekomendacji *przeciwko interwencji* efekty niepożądane prawdopodobnie przewyższają pożądany efekt, ale istnieje co do tego niepewność;
- większość ludzi wykonałaby rekomendację, ale znacząca liczba ludzi by jej nie wykonała

ASCO – Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*).

11.3. Leki refundowane w leczeniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Poniższa tabela zestawia wyłącznie leki stosowane w części aktualnie obowiązującego programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” dotyczącej leczenia populacji chorych z zaawansowanym GC/GEJC o statusie HER2-dodatnim.

Tabela 24. Szczegóły dotyczące leków refundowanych w ramach programu lekowego B.58 u pacjentów z GC/GEJC [74]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Cena zbytu netto, zł	Urzędowa cena zbytu, zł	Cena hurtowa brutto, zł	Wysokość limitu finansowania, zł	Poziom odpłatności pacjenta
Ramucirumabum	Cyramza, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	2 fiołki á 10 ml	05909991205898	3 360,00	3 628,80	3 846,53	3 846,53	bezpł.
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg	20 szt.	05901571320618	2 120,98	2 290,66	2 428,10	2 428,10	bezpł.
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg	60 szt.	05901571320625	6 362,93	6 871,96	7 284,29	7 284,29	bezpł.
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg	20 szt.	05901571320632	2 827,97	3 054,21	3 237,46	3 237,46	bezpł.
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg	60 szt.	05901571320649	8 483,90	9 162,61	9 712,36	9 712,36	bezpł.

GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); GTIN – Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. *Global Trade Item Number*).

Tabela 25. Szczegóły dotyczące leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu pacjentów z GC/GEJC [74]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Cena zbytu netto	Cena zbytu, zł urzędowa	Limit finans. dla pacjenta
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	69,00	74,52	67,83
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	138,00	149,04	135,66
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	400,00	432,00	452,20
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	59,25	63,99	67,83
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	395,00	426,60	452,20
Capecitabinum	Capecitabinum Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05902020241720	55,00	59,40	62,96

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	netto	Cena zbytu, zł urzędowa	Limit finans. dla pacjenta	Odpłatność dla pacjenta
Capecitabinum	Capecitabinum Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05902020241737	368,00	397,44	421,29	bezpł.
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991011079	80,00	86,40	91,58	bezpł.
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991011239	533,33	576,00	610,56	bezpł.
Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990816194	238,00	257,04	272,46	bezpł.
Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol. 15 ml	05909990816163	37,00	39,96	42,36	bezpł.
Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol. 45 ml	05909990816170	94,50	102,06	108,18	bezpł.
Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990816156	16,90	18,25	19,34	bezpł.
Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol. 60 ml	05909990816187	158,00	170,64	180,88	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	22,80	24,62	26,10	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	42,50	45,90	48,65	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	129,00	139,32	147,68	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	173,00	186,84	198,05	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	42,00	45,36	48,08	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	128,50	138,78	147,11	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	22,50	24,30	25,76	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	171,00	184,68	195,76	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztw. do wstrzyk., 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	38,80	41,90	44,42	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztw. do wstrzyk., 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	94,50	102,06	108,18	bezpł.
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztw. do wstrzyk., 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	23,00	24,84	26,33	bezpł.
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	66,00	71,28	75,56	bezpł.
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	8,36	9,03	9,57	bezpł.
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	39,00	42,12	44,65	bezpł.
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	8,00	8,64	9,18	bezpł.
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 1 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990894772	58,00	62,64	66,40	bezpł.
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	39,00	42,12	44,65	bezpł.
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	38,16	41,21	43,69	bezpł.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Cena zbytu, zł		Limit finans.	Odpłatność dla pacjenta
				urzędowa	hurt. brutto		
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz. koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	76,32	82,43	87,37	87,36
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz. koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	19,08	20,61	21,84	21,84
Cyclophosphamidum	Endoxan. proszek do sporz. roztw. do wstrzyk. 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	50,89	54,96	58,26	43,68
Cyclophosphamidum	Endoxan. proszek do sporz. roztw. do wstrzyk. 200 mg	1 fiol.	05909990240913	13,50	14,58	15,45	8,74
Cyclophosphamidum	Endoxan. tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. 10 szt.)	05909990240814	67,15	72,52	76,87	76,87
Dacarbazineum	Detimedac 100 mg, prosz. do sporz. roztw. do wstrzyk. lub inf., 100mg	10 fiol 100 mg	05909991029500	168,00	181,44	192,33	183,16
Dacarbazineum	Detimedac 1000 mg, prosz. do sporz. roztw. do wstrzyk. lub inf., 1000mg	1 fiol. 1000 mg	05909991029807	160,00	172,80	183,17	183,16
Dacarbazineum	Detimedac 200 mg, prosz. do sporz. roztw. do wstrzyk. lub inf., 200mg	10 fiol. 200 mg	05909991029609	320,00	345,60	366,34	366,32
Dacarbazineum	Detimedac 500 mg, prosz. do sporz. roztw. do wstrzyk. lub inf., 500mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	80,00	86,40	91,58	91,58
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	400,00	432,00	457,92	274,72
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	50,00	54,00	57,24	34,34
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	200,00	216,00	228,96	137,36
Docetaxelum	Docetaxel Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	30,00	32,40	34,34	34,34
Docetaxelum	Docetaxel Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	120,00	129,60	137,38	137,36
Docetaxelum	Docetaxel Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	240,00	259,20	274,75	274,72
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, konc. do sporz. roztw. do inf. 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66
Doxorubicinum	Caelyx pegyl. liposom. konc. do sporz. roztw. do inf. 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf. 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	42,00	45,36	48,08	38,92
Doxorubicinum	poet liposomal,prosz.dysper. i rozp.do konc.do sporz.dysp.do inf.50m	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf. 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	500,00	540,00	572,40	526,60
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, , konc. do sporz. roztw. do inf. 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	125,00	135,00	143,10	131,65
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, , konc. do sporz. roztw. do inf. 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	25,00	27,00	28,62	26,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	netto	Cena zbytu, zł urzędowa	Limit finans.	Odpłatność dla pacjenta
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, , konc. do sporz. roztw. do inf. 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	250,00	270,00	263,30	bezpł.
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztw. do wstrzyk. lub inf. 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	115,00	124,20	131,65	bezpł.
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztw. do wstrzyk. lub inf. 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	23,00	24,84	26,33	bezpł.
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztw. do wstrzyk. lub inf. 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	230,00	248,40	263,30	bezpł.
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	19,00	20,52	21,75	bezpł.
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	38,00	41,04	43,50	bezpł.
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	76,00	82,08	87,00	bezpł.
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	11,40	12,31	13,05	bezpł.
Etoposidum	Etopozyc Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	27,90	30,13	31,94	bezpł.
Etoposidum	Etopozyc Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	55,90	60,37	63,99	bezpł.
Etoposidum	Etopozyc Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	19,00	20,52	21,75	bezpł.
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztw. do wstrzyk. i inf., 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	13,49	14,57	15,44	bezpł.
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztw. do wstrzyk. i inf., 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	67,00	72,36	76,70	bezpł.
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztw. do wstrzyk. lub inf., 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	5,60	6,05	6,59	bezpł.
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztw. do wstrzyk. lub inf., 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	56,00	60,48	64,11	bezpł.
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztw. do wstrzyk. lub inf., 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	11,20	12,10	12,82	bezpł.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztw. do wstrzyk., 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	6,90	7,45	7,99	bezpł.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztw. do wstrzyk., 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	67,00	72,36	76,70	bezpł.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztw. do wstrzyk., 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	13,30	14,36	15,23	bezpł.
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporz. roztw. do wstrzyk., 1 g	1 fiol.	05909990241118	111,50	120,42	127,65	bezpł.
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporz. roztw. do wstrzyk., 2 g	1 fiol.	05909990241217	201,50	217,62	230,68	bezpł.
Imatinibum	Imatinib Accord, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05055565726983	200,00	216,00	228,96	bezpł.
Imatinibum	Imatinib Accord, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05055565726990	400,00	432,00	457,92	bezpł.
Imatinibum	Meaxin, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909991053895	237,50	256,50	271,89	bezpł.
Imatinibum	Meaxin, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909991053963	475,00	513,00	543,78	bezpł.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	netto	Cena zbytu, zł urzędowa	Limit finans.	Odpłatność dla pacjenta
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05909991051181	260,00	280,80	228,96	bezpł.
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	05909991051259	520,00	561,60	457,92	bezpł.
Irinotecani	Irinotecan Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	150,00	162,00	145,39	bezpł.
Irinotecani	Irinotecan Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	20,00	21,60	19,39	bezpł.
Irinotecani	Irinotecan Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	250,00	270,00	242,32	bezpł.
Irinotecani	Irinotecan Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	50,00	54,00	48,46	bezpł.
Irinotecani	Irinotecan Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	127,00	137,16	145,39	bezpł.
Irinotecani	Irinotecan Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	18,80	20,30	19,39	bezpł.
Irinotecani	Irinotecan Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	200,00	216,00	228,96	bezpł.
Irinotecani	Irinotecan Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	41,50	44,82	47,51	bezpł.
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztw. do wstrzyk., 120 mg	1 amp.-strz. 0,5 ml	05909991094614	4117,56	4446,96	4713,78	bezpł.
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztw. do wstrzyk., 60 mg	1 amp.-strz. 0,5 ml	05909991094416	2478,35	2676,62	2514,16	bezpł.
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztw. do wstrzyk., 90 mg	1 amp.-strz. 0,5 ml	05909991094515	3294,24	3557,78	3771,24	bezpł.
Octreotidum	Sandostatin, roztw. do wstrzyk./do inf., 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	40,00	43,20	29,72	bezpł.
Octreotidum	Sandostatin, roztw. do wstrzyk./do inf., 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	30,00	32,40	14,86	bezpł.
Octreotidum	Sandostatin LAR,prosz. i rozpusz. do sporz. zawies. do wstrzyk., 10mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	519,22	560,76	594,40	bezpł.
Octreotidum	Sandostatin LAR,prosz. i rozpusz. do sporz. zawies. do wstrzyk., 20mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1038,45	1121,53	1188,82	bezpł.
Octreotidum	Sandostatin LAR,prosz. i rozpusz. do sporz. zawies. do wstrzyk., 30mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1557,67	1682,28	1783,22	bezpł.
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	28,50	30,78	32,63	bezpł.
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	57,00	61,56	65,25	bezpł.
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	114,00	123,12	130,51	bezpł.
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	29,50	31,86	32,63	bezpł.
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	59,00	63,72	65,26	bezpł.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	netto	Cena zbytu, zł urzędowa	hurt. brutto	Limit finans.	Odpłatność dla pacjenta
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	118,00	127,44	135,09	130,52	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	46,70	50,44	53,46	53,46	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	62,40	67,39	71,43	71,43	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	23,50	25,38	26,90	20,61	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	125,00	135,00	143,10	143,10	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	100,00	108,00	114,48	68,69	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	135,00	145,80	154,55	103,04	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	30,00	32,40	34,34	20,61	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	300,00	324,00	343,44	206,07	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	60,00	64,80	68,69	68,69	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	23,50	25,38	26,90	20,61	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	135,00	145,80	154,55	154,55	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	240,00	259,20	274,75	274,75	bezpł.
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	67,50	72,90	77,27	77,27	bezpł.
Sorafenibum	Sorafenib Accord, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05055565785706	1805,00	1949,40	2066,36	2066,36	bezpł.
Sorafenibum	Sorafenib G.L., tabl. powł., 200 mg	112 szt.	09008732012415	1960,00	2116,80	2243,81	2243,81	bezpł.
Sorafenibum	Sorafenib Sandoz, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	07613421047009	2100,00	2268	2404,08	2404,08	bezpł.
Sorafenibum	Sorafenib Stada, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909991459239	1820,00	1965,60	2083,54	2083,54	bezpł.
Sorafenibum	Sorafenib Stada, tabl. powł., 400 mg	56 szt.	05909991482954	1810,00	1954,80	2072,09	2072,09	bezpł.
Sorafenibum	Sorafenib Zentiva, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909991440145	2797,00	3020,76	3202,01	2404,08	bezpł.
Sunitinibum	Klertis, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05995327181592	900,00	972,00	1030,32	801,36	bezpł.
Sunitinibum	Klertis, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05995327181608	1800,00	1944,00	2060,64	1602,72	bezpł.
Sunitinibum	Klertis, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05995327181615	3600,00	3888,00	4121,28	3205,44	bezpł.
Sunitinibum	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 12,5 mg	30 szt. (butelka)	05055565775707	1552,50	1676,70	1777,30	858,60	bezpł.
Sunitinibum	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 25 mg	30 szt. (butelka)	05055565775714	3105,00	3353,40	3554,60	1717,20	bezpł.
Sunitinibum	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 50 mg	30 szt. (butelka)	05055565775721	6210,00	6706,80	7109,21	3434,40	bezpł.
Sunitinibum	Sunitinib Glenmark, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991458515	1250,00	1350,00	1431,00	801,36	bezpł.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	netto	Cena zbytu, zł urzędowa	hurt. brutto	Limit finans. dla pacjenta
Sunitinibum	Sunitinib Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991458522	2500,00	2700,00	2862,00	1602,72 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Glenmark, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991458539	4800,00	5184,00	5495,04	3205,44 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 12,5 mg	30 kaps.	03838989736668	1612,50	1741,50	1845,99	858,60 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 25 mg	30 kaps.	03838989736675	3225,00	3483,00	3691,98	1717,20 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 50 mg	30 kaps.	03838989736682	6450,00	6966,00	7383,96	3434,40 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991469580	1508,80	1629,50	1727,28	801,36 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991469597	3017,00	3258,36	3453,86	1602,72 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991469603	4525,50	4887,54	5180,79	2404,08 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991469610	6034,00	6516,72	6907,72	3205,44 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991465612	1000,00	1080,00	1144,80	801,36 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991465643	2000,00	2160,00	2289,60	1602,72 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991465704	4000,00	4320,00	4579,20	3205,44 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 12,5 mg	28 kaps.	05907626709261	700,00	756,00	801,36	801,36 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 25 mg	28 kaps.	05907626709278	1400,00	1512,00	1602,72	1602,72 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 50 mg	28 kaps.	05907626709292	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Stada, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991436612	700,00	756,00	801,36	801,36 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Stada, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991436643	1400,00	1512,00	1602,72	1602,72 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Stada, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991436650	2100,00	2268,00	2404,08	2404,08 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Stada, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991436681	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991455262	700,00	756,00	801,36	801,36 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991455200	1400,00	1512,00	1602,72	1602,72 bezpl.
Sunitinibum	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blister)	05909991455330	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44 bezpl.
Sunitinibum	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991419301	1450,00	1566,00	1659,96	801,36 bezpl.
Sunitinibum	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991419349	2900,00	3132,00	3319,92	1602,72 bezpl.
Sunitinibum	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blister)	05909991419479	5800,00	6264,00	6639,84	3205,44 bezpl.
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350	200,00	216,00	228,96	194,60 bezpl.
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367	300,00	324,00	343,44	272,44 bezpl.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Cena zbytu, zł		Limit finans.	Odpłatność dla pacjenta
				netto	brutto		
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374	400,00	457,92	350,28	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343	40,00	45,79	38,92	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381	550,00	629,64	486,50	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336	10,00	11,45	9,73	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	208,33	238,50	194,60	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	291,67	333,90	272,44	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	375,00	429,30	350,28	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	41,67	47,70	38,92	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	520,83	596,25	486,50	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	10,42	11,93	9,73	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	170,00	194,62	194,60	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	238,00	272,46	272,44	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	306,00	350,31	350,28	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	34,00	38,92	38,92	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	425,00	486,54	486,50	bezpł.
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	8,50	9,73	9,73	bezpł.
Trastuzumabum	Herzuma, proszek do sporz. konc. roztw. do inf., 150 mg	1 fiol.	05996537004107	671,00	768,16	768,16	bezpł.
Trastuzumabum	Herzuma, proszek do sporz. konc. roztw. do inf., 420 mg	1 fiol.	05996537005050	1878,80	2150,85	2150,85	bezpł.
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporz. konc. do przygotow. roztw. do inf., 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982	839,70	961,29	961,29	bezpł.
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporz. konc. do przygotow. roztw. do inf., 420 mg	1 fiolka po 50 ml	08715131016975	2351,16	2691,61	2691,61	bezpł.
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporz. konc. roztw. do inf., 150 mg	1 fiol. prosz. 15 ml	05901797710415	1157,00	1324,53	961,29	bezpł.
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporz. konc. roztw. do inf., 420 mg	1 fiol. proszku	05901797710781	2515,46	2879,70	2691,61	bezpł.
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporz. koncentratu roztw. do inf., 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	780,00	892,94	892,94	bezpł.
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporz. konc. roztw. do inf., 420 mg	1 fiol. proszku	05415062346655	2610,00	2987,93	2691,61	bezpł.
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporz. konc. roztw. do inf., 150 mg	1 fiol.	05055565766378	830,00	950,18	950,18	bezpł.
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporz. konc. roztw. do inf., 420 mg	1 fiol.	05055565775943	2324,00	2660,52	2660,52	bezpł.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	netto	Cena zbytu, zł urzędowa	hurt. brutto	Limit finans.	Odpłatność dla pacjenta
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztw. do wstrzyk., 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	33,23	35,89	38,04	38,04	bezpł.
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztw. do wstrzyk., 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	133,64	144,33	152,99	152,99	bezpł.
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	156,81	169,35	179,52	133,25	bezpł.
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	235,21	254,03	269,27	199,88	bezpł.
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	200,00	216,00	228,96	228,96	bezpł.
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	bezpł.
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	30,00	32,40	34,34	22,90	bezpł.
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	150,00	162,00	171,72	114,50	bezpł.
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	20,00	21,60	22,90	22,90	bezpł.
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	100,00	108,00	114,48	114,48	bezpł.
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	116,40	125,71	133,25	133,25	bezpł.
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	174,60	188,57	199,89	199,88	bezpł.
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	465,60	502,85	533,02	533,00	bezpł.

GC – nowotwór żołądka (ang. *gastric cancer*); GEJC – nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*).

12. Bibliografia

1. 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: 13.06.2024
2. Mullangi S, Lekkala MR. Adenocarcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 18, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965808/>. Data dostępu: 13.06.2024
3. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:883. Published 2018 Nov 26. doi:10.3332/ecancer.2018.883
4. Stein H. J., Feith M., Siewert J. R., Cancer of the esophagogastric junction, *Surgical Oncology* 2000, 9: 35-41
5. Zwrotnik Raka. Gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego. 2022. <https://www.zwrotnikraka.pl/gruczolakorak-polaczenia-przełykowo-zoladkowego/> Data dostępu: 13.06.2024
6. WHO. Światowa Organizacja Zdrowia. ICD-10 Version:2019 <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C15-C26> Data dostępu: 13.06.2024
7. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwór żołądka. Typy morfologiczne. <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-zoladka-typy-morfologiczne#page-main-image> Data dostępu: 13.06.2024
8. National Cancer Institute. Tumor grade. 2022. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-grade> Data dostępu: 20.06.2024
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388
10. López Sala P, Leturia Etxeberria M, Inchausti Iguñiz E, Astiazaran Rodríguez A, Aguirre Oteiza MI, Zubizarreta Etxaniz M. Gastric adenocarcinoma: A review of the TNM classification system and ways of spreading. *Radiologia (Engl Ed)*. 2023;65(1):66-80. doi:10.1016/j.rxeng.2022.10.011
11. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):119-130. doi:10.21037/acs.2017.03.14
12. American Cancer Society. Stomach cancer stages, 2021. <https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> Data dostępu: 20.06.2024
13. Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):55-62. doi:10.5858/2010-0454-RAR.1
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 2.2024, Gastric Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf Data dostępu: 26.06.2024
15. Cardoso, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 32, Issue 2, February 2021
16. Maj T, Szpakowski M, Saramak P, Pierzankowski I, Olesiński T. Przypadkowo, śródoperacyjnie wykryty rak żołądka — jak nie prowadzić diagnostyki. *Gastroenterologia Kliniczna* 2017, tom 9, nr 2, 52–56
17. Medycyna Praktyczna. Rak żołądka. 2023. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.8>. Data dostępu: 13.06.2024
18. ESMO. Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej. HER2 in Gastric Cancer: ESMO Biomarker Factsheet. https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/her2-in-gastric-cancer#eztoc_2_1_1_1 Data dostępu: 13.06.2024

19. Puls Medycyny. Refluks może doprowadzić do raka żołądka. Zgaga sygnałem alarmowym. 2023 <https://pulsmedycyny.pl/refluks-moze-doprowadzic-do-raka-zoladka-zgaga-sygnalem-alarmowym-1181597>
Data dostępu: 13.06.2024
20. Pilonis N. Diagnostyka genetyczna u młodego pacjenta z rozlanym rakiem żołądka — opis przypadku. Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 3: 102–107
21. American Cancer Society. Key Statistics About Stomach Cancer <https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer/about/key-statistics.html> Data dostępu: 14.06.2024
22. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. Semin Radiat Oncol. 2013;23(1):3-9. doi:10.1016/j.semradonc.2012.09.008
23. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis. 2012;13(1):2-9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
24. Ekmektzoglou KA, Apostolopoulos P, Samelis G, Alexandrakis G. Gastroesophageal junction and gastroesophageal junction carcinoma : a short update. Acta Gastroenterol Belg. 2016;79(4):471-479.
25. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Potemski P, Polkowski W, Bujko K, Didkowska J, Guzel Z, Herman R, Łacko A, Olszewski W, Pałucki J, Reguła J. Nowotory układu pokarmowego (aktualizacja na dzień 02.12.2015). http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf Data dostępu: 20.09.2024
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Esophageal Cancer. Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. 2023 <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/esophageal-cancer/@@guideline/html/index.html> Data dostępu: 20.09.2024
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Gastric Cancer. Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. 2024 <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/gastric-cancer/@@guideline/html/index.html> Data dostępu: 20.09.2024
28. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults. 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469> Data dostępu: 20.09.2024
29. Veziant J, Bouché O, Aparicio T, et al. Esophageal cancer - French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFP, RENAPE, SNFCP, AFEF, SFR). Dig Liver Dis. 2023;55(12):1583-1601. doi:10.1016/j.dld.2023.07.015
30. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.004
31. Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline [published correction appears in J Clin Oncol. 2023 May 1;41(13):2454. doi: 10.1200/JCO.23.00441]. J Clin Oncol. 2023;41(7):1470-1491. doi:10.1200/JCO.22.02331
32. Alberta Health Services (AHS). Esophageal Cancer, 2021. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf> Data dostępu: 20.09.2024
33. Alberta Health Services (AHS). Gastric Cancer, 2021. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf> Data dostępu: 20.09.2024

34. Takahashi, N., Nimura, H., Fujita, T. et al. Quantitative assessment of visual estimation of the infrared indocyanine green imaging of lymph nodes retrieved at sentinel node navigation surgery for gastric cancer. BMC Surg 16, 35 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0152-3>
35. Cancer center. City of Hope. HER2 testing for stomach cancer. 2022. <https://www.cancercenter.com/cancer-types/stomach-cancer/diagnosis-and-detection/her2-testing> Data dostępu: 14.06.2024
36. Chrzanowska NM, Kowalewski J, Lewandowska MA. Use of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) in Diagnosis and Tailored Therapies in Solid Tumors. Molecules. 2020;25(8):1864. Published 2020 Apr 17. doi:10.3390/molecules25081864
37. Li X, Chen Y, Dong Y, Ma Z, Zheng W, Lin Y. Prediction of immune infiltration and prognosis for patients with gastric cancer based on the immune-related genes signature. Heliyon. 2023;9(12):e22433. Published 2023 Nov 23. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e22433
38. Medycyna Praktyczna. Marlicz K. Rak żołądka - przyczyny, objawy, diagnoza i leczenie <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/zoladek/50796,rak-zoladka-przyczyny-objawy-diagnoza-i-leczenie,1> Data dostępu: 19.06.2024
39. Immuno-onkologia.pl Nowa strategia leczenia nowotworów. Potocki p. MZ: refundacja immunoterapii w raku żołądka i przełyku. 2023. <https://immuno-onkologia.pl/mz-refundacja-immunoterapii-w-raku-zoladka-i-przełyku/> Data dostępu: 19.06.2024
40. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html> Data dostępu: 19.06.2024
41. American Cancer Society. Stomach Cancer Survival Rates. <https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Data dostępu: 19.06.2024
42. Baxter MA, Petty RD, Swinson D, Hall PS, O'Hanlon S. Real-world challenge for clinicians treating advanced gastroesophageal adenocarcinoma (Review). Int J Oncol 2021;58.
43. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Ann Surg. 2005;241(1):27-39. doi:10.1097/01.sla.0000149300.28588.23
44. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. [Cancer Today \(who.int\)](https://www.who.int/cancer) Data dostępu: 19.06.2024
45. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. 2020;69(9):1564-1571. doi:10.1136/gutjnl-2020-321600
46. Krajowy Rejestr Nowotworów. Didkowska J, Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P. Nowotwory w Polsce w 2021. Ministerstwo Zdrowia, 2023
47. Krajowy Rejestr Nowotworów. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska J. Nowotwory w Polsce w 2020. Ministerstwo Zdrowia, 2022
48. Krajowy Rejestr Nowotworów. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Santos F, Michałek I. Nowotwory w Polsce w 2019. Ministerstwo Zdrowia, 2021
49. Krajowy Rejestr Nowotworów. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory w Polsce w 2018. Ministerstwo Zdrowia, 2020
50. Krajowy Rejestr Nowotworów. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory w Polsce w 2017. Ministerstwo Zdrowia, 2019
51. Medycyna Praktyczna. Marlicz K. 2023. Rak żołądka - przyczyny, objawy, diagnoza i leczenie <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/zoladek/50796,rak-zoladka-przyczyny-objawy-diagnoza-i-leczenie> Data dostępu: 21.06.2024

52. Podyplomie.pl Chirurgiczne leczenie chorych na raka połączenia przełykowo-żołądkowego. Frączek M. <https://podyplomie.pl/chirurgia/15601,chirurgiczne-leczenie-chorych-na-raka-polaczenia-przełykowo-zoladkowego?page=2> Data dostępu: 21.06.2024
53. Martin-Richard M, Custodio A, García-Girón C, et al. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015 [published correction appears in Clin Transl Oncol. 2016 Apr;18(4):426. doi: 10.1007/s12094-016-1491-3]. Clin Transl Oncol. 2015;17(12):996-1004. doi:10.1007/s12094-015-1456-y
54. 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
55. Luna J, Picker N, Wilke T, Lutz M, Hess J, Mörtl B, Xiong Y, Götze TO. Real-world evidence of treatment patterns and survival of metastatic gastric cancer patients in Germany. BMC Cancer. 2024 Apr 13;24(1):462.
56. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. Ecancermedicalsecience. 2018;12:883. Published 2018 Nov 26. doi:10.3332/ecancer.2018.883
57. Abraham P, Wang L, Jiang Z, Gricar J, Tan H, Kelly RJ. Healthcare utilization and total costs of care among patients with advanced metastatic gastric and esophageal cancer. Future Oncol. 2021;17(3):291-299. doi:10.2217/fon-2020-0516
58. Hirst C, Ryan J, and Tunceli O, et al (2014) Cost profile of patients with gastric cancer using United States administrative claims data Value Health 17 A78 <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.457>
59. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/> Data dostępu: 06.09.2024
60. Wu X, Zhang W. Reminiscence therapy-based care program alleviates anxiety and depression, as well as improves the quality of life in recurrent gastric cancer patients. Front Psychol. 2023;14:1133470. Published 2023 Jun 7. doi:10.3389/fpsyg.2023.1133470
61. Dai D, Coetzer H, Zion SR, Malecki MJ. Anxiety, Depression, and Stress Reaction/Adjustment Disorders and Their Associations with Healthcare Resource Utilization and Costs Among Newly Diagnosed Patients With Breast Cancer. J Health Econ Outcomes Res. 2023;10(1):68-76. Published 2023 Mar 28. doi:10.36469/001c.70238
62. Dalhammar, K., Kristensson, J., Falkenback, D. et al. Symptoms, problems and quality of life in patients newly diagnosed with oesophageal and gastric cancer – a comparative study of treatment strategy. BMC Cancer 22, 434 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09536-x>
63. Zhao H, Liu C, Ruan G, et al. The quality-of-life impacting factors in malnourished patients with gastric cancer. Front Oncol. 2024;14:1336859. Published 2024 Apr 25. doi:10.3389/fonc.2024.1336859
64. Kouhestani M, Ahmadi Gharaei H, Fararouei M, Hosienpour Ghahremanloo H, Ghaiasvand R, Dianatinasab M. Global and regional geographical prevalence of depression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. BMJ Support Palliat Care. 2022;12(e4):e526-e536. doi:10.1136/bmjspcare-2019-002050
65. Tomaszewski KA, Püsküllüoğlu M, Biesiada K, Bochenek J, Ochendusko S, Tomaszewska IM, et al. Main influencing factors and health-related quality of life issues in patients with oesophago-gastric cancer - as measured by EORTC tools. Contemp Oncol. 2013;17(3):311–6.
66. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. Br J Cancer 2008;98:888-93
67. Portal Zwrotnik Raka. <https://www.zwrotnikraka.pl/jak-okazac-wsparcie-bliskim-ktorzy-choruja-na-nowotwor/> Data dostępu: 16.07.2024
68. Mori A et al. Quantifying the Burden of Caregiving for Patients with Cancer in Europe. Volume 23, Supplement 9, ix25-ix26, September 2012 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)34348-9](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)34348-9)

69. Davidson M, Cafferkey C, Goode EF et al. Survival in Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma Improves With Use of Multiple Lines of Therapy: Results From an Analysis of More Than 500 Patients. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:223-230.
70. Jeziorski KG. Rak żołądka — leczenie ukierunkowane molekularnie. *Via Medica Journals. Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 5: 258–263
71. Zhao D, Klempner SJ, Chao J. Progress and challenges in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *Journal of Hematology & Oncology* 2019;12:50.
72. Portal Rządowy <https://pacjent.gov.pl/programy-profilaktyczne> Data dostępu: 17.07.2024
73. Portal Zdrowie. Dziennik. <https://zdrowie.dziennik.pl/nawrot-nowotworu-chemioterapia-przedoperacyjna.html> Data dostępu: 17.07.2024
74. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
75. European Medicines Agency, EMA. Enhertu. Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu> Data dostępu: 17.07.2024
76. Food and Drug Administration, FDA. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/oncology-cancer-hematologic-malignancies-approval-notifications> Data dostępu: 17.07.2024
77. 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.2019.11.019
78. Azar I, Alkassis S, Fukui J, et al. Spotlight on Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201,T-DXd) for HER2 Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer (Auckl).* 2021;12:103-114. Published 2021 Oct 7. doi:10.2147/LCTT.S307324
79. ClinicalTrials. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01] NCT03329690
80. 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
81. 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]
82. ClinicalTrials: DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02) NCT04014075
83. 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>
84. 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
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab-Deruxtecan (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6382/2023-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Deruxtecan_D-901.pdf Data dostępu: 24.07.2024

86. Canada's Drug Agency <https://www.cda-amc.ca/trastuzumab-deruxtecan-2> Data dostępu: 30.09.2024
87. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer after anti-HER2 treatment (terminated appraisal). 2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta879/resources/trastuzumab-deruxtecan-for-treating-her2positive-unresectable-or-metastatic-gastric-or-gastroesophageal-junction-cancer-after-antiher2-treatment-terminated-appraisal-pdf-82613681550277> Data dostępu: 25.07.2024
88. Scottish Medicine Consortium (SMC). Trastuzumab deruxtecan powder for concentrate for solution for infusion (Enhertu®). 2024. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8463/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-non-sub-final-june-2024-for-website.pdf> Data dostępu: 25.07.2024
89. Haute Autorite de Sante (HAS). Enhertu. Transparency Committee's conclusions 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/enhertu_24052023_summary_ct20170.pdf Data dostępu: 25.07.2024
90. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej - Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <https://www.dziennikustaw.gov.pl/DU/rok/2011/wydanie/122/pozycja/696> Data dostępu: 26.07.2024
91. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej - Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. <https://www.dziennikustaw.gov.pl/DU/rok/2023/pozycja/1938> Data dostępu: 26.07.2024
92. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej - 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 <https://www.dziennikustaw.gov.pl/DU/rok/2023/pozycja/2345> Data dostępu: 26.07.2024
93. European Medicines Agency, EMA. Charakterystyka produktu leczniczego. Enhertu. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu: 17.07.2024
94. Portal Enhertu Healthcare Professionals. <https://www.enhertuhcp.com/en/mechanism-of-action> Data dostępu: 17.07.2024
95. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, Wersja 3.0. Data dostępu: 26.01.2024
96. EMA. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023 EMA/CHMP/205/95 Rev.6 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf Data dostępu: 24.07.2024
97. FDA. Guidance Document Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics> Data dostępu: 24.07.2024
98. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, Beerepoot LV, van Voorthuizen T, Creemers GJ, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. Gastric Cancer. 2020 Jul;23(4):579-590.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305095/pdf/10120_2020_Article_1039.pdf
14.08.2024)

(dostęp

13. Spis tabel i rysunków

Tabela 1. Klasyfikacja raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego wg ICD-10 [6].....	9
Tabela 2. Klasyfikacja TNM gruczolakoraka żołądka oraz gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego [9-11]	10
Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego gruczolakoraka żołądka oraz gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego [12].....	11
Tabela 4. Algorytm określania statusu HER2 pacjentów przy pomocy badań IHC oraz ISH [15]	12
Tabela 5. Odsetki pacjentów mających status HER2-dodatni [98]	13
Tabela 6. Czynniki środowiskowe zwiększające ryzyko GC i GEJC [22].....	14
Tabela 7. Zestawienie krajów o najwyższej i najniższej zapadalności na raka żołądka i przełyku w skali globalnej [44]	19
Tabela 8. Zestawienie krajów o najwyższej i najniższej zapadalności na raka żołądka i przełyku w Europie [44].	19
Tabela 9. Zestawienie krajów o najwyższej i najniższej śmiertelności na raka żołądka i przełyku w skali globalnej [44]	21
Tabela 10. Zestawienie krajów o najwyższej i najniższej śmiertelności na raka żołądka i przełyku w Europie [44]	22
Tabela 11. Zmiany poziomu jakości życia w zależności od stopnia zaawansowania choroby u pacjentów z nowotworami żołądka i przełyku [66]	30
Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu®	33
Tabela 13. Szczegóły dotyczące rejestracji leku Enhertu® w EMA i FDA [74,76].....	34
Tabela 14. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z nowotworami litymi, przyjmujących Enhertu w badaniach klinicznych w dawce 6,4 mg/kg [1]	39
Tabela 15. Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne dla preparatu trastuzumab derukstekan w leczeniu zaawansowanego GC oraz GEJC	41
Tabela 16. Wybrane zalecenia postępowania terapeutycznego w zaawansowanym GC/GEJC u pacjentów o statusie HER2-dodatnim.....	43
Tabela 17. Podsumowanie zaleceń postępowania terapeutycznego w zaawansowanym GC/GEJC u pacjentów o statusie HER2-dodatnim.....	47
Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	54
Tabela 19. Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego PTOK [25]	61
Tabela 20. Jakość dowodów i kategorie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego ESMO [30]	61
Tabela 21. Stopnie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych SFNGE [29]	62
Tabela 22. Kategorie dowodów naukowych i konsensusu oraz kategorie preferencji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego NCCN [14]	62

Tabela 23. Jakość dowodów i siła rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego ASCO [31]	62
Tabela 24. Szczegóły dotyczące leków refundowanych w ramach programu lekowego B.58 u pacjentów z GC/GEJC [74]	64
Tabela 25. Szczegóły dotyczące leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu pacjentów z GC/GEJC [74].....	64
Rysunek 1. Umiejscowienie raka żołądka oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego.....	8
Rysunek 2. Względne przeżycie całkowite pacjentów z rakiem żołądka w zależności od stopnia zaawansowania choroby [40].....	18
Rysunek 3. Zapadalność na raka żołądka i przełyku w Europie (a) i na świecie (b).....	20
Rysunek 4. Zachorowania na raka żołądka w latach 2017-2021 w Polsce [46-50]	21
Rysunek 5. Śmiertelność na raka żołądka i przełyku w Europie (a) i na świecie (b).....	22
Rysunek 6. Zgony z powodu raka żołądka w latach 2017-2021 w Polsce [46-50].....	23
Rysunek 7. Struktura koniugatu trastuzumab derukstekan	36