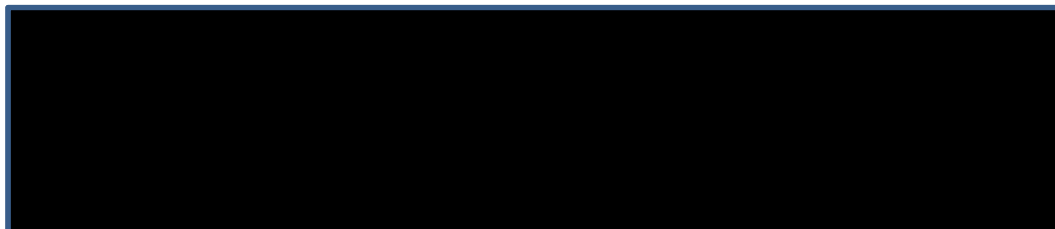


**Tegafur/gimeracyl/oteracyl
(Teysuno®) w zaawansowanym
raku żołądka**

UZUPEŁNIENIE

**Nr sprawy: R12121646, R12121647,
R12121648, R12121649**



Warszawa
kwiecień 2013

[Redacted]

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

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

Zleceniodawca:

Nordic Pharma
Tel. kom. +48 519 139 340
E-mail: biuro@nordicpharma.pl

Spis treści

Spis treści	4
Wprowadzenie	5
Uwaga 1	6
Definicja problemu zdrowotnego	6
a) Epidemiologia.....	6
b) Patogeneza i etiologia	7
c) Patomorfologia.....	7
d) Diagnostyka	8
e) Leczenie.....	9
f) Rokowanie	13
Uwaga 2	14
Uwaga 3	18
Uwaga 4	19
Uwaga 5	21
Uwaga 6	22
Uwaga 7	24
Uwaga 8	26
Uwaga 9	27
Uwaga 10	28
Spis rysunków	31
Spis tabel	32
Piśmiennictwo	33

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag, zgodnie z pismem MZ z dnia 19.03.2013 r. MZ-PLR-460-17670-14/JA/13 (nr sprawy: R12121646, R12121647, R12121648, R12121649), dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.:

- Grab K, Golicki D, Niewada M. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. **Analiza kliniczna**. Warszawa, 2012.
- Dworakowska I, Golicki D, Niewada M. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. **Analiza ekonomiczna**. Warszawa, lipiec 2012.
- Golicki D, Niewada M. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**. Warszawa, lipiec 2012.

Uwaga 1

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Z informacji odnalezionej w Analizie klinicznej (s. 16) wynika, iż wymagany opis znajduje się w odrębnym dokumencie: Grab K, Golicki D, Niewada M. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2012, jednak nie został on załączony do kompletu dokumentacji.

Komentarz:

Poniżej przedstawiono opis problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem wskaźników epidemiologicznych, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.

Definicja problemu zdrowotnego

Rak żołądka jest pierwotnym nowotworem złośliwym. Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest rak wywodzący się z komórek nabłonka gruczołowego żołądka (90% przypadków). W pozostałych przypadkach diagnozowany jest głównie złośliwy chłoniak żołądka. Długi rozwój choroby i brak badań przesiewowych powoduje, że rak ten często rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym.¹

a) Epidemiologia

Dane epidemiologiczne Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w Polsce w 2009 roku stwierdzono 5235 nowych zachorowań na raka żołądka. Pod względem częstości występowania nowotworów złośliwych rak ten znajduje się na 5 miejscu wśród mężczyzn i 7 wśród kobiet. Wskaźnik zapadalności na nowotwór żołądka na 100 tyś. osób w Polsce w 2009 roku wyniósł około 12 wśród mężczyzn i 4 wśród kobiet.² U około połowy chorych rozpoznawany jest rak żołądka w stadium zaawansowanym.¹

Rocznie odnotowuje się w Polsce około 5400 zgonów z powodu raka żołądka, przy czym najwięcej zgonów u obu płci obserwuje się w populacji osób po 65 roku życia.^{2,3} Pod względem umieralności na chorobę nowotworową nowotwór żołądka znajduje się na 4 miejscu wśród mężczyzn i 6 wśród kobiet. Standaryzowany wskaźnik śmiertelności na 100 tyś. ludności dla tego nowotworu w Polsce w 2009 wyniósł około 12 wśród mężczyzn oraz 4 wśród kobiet.²

Od początku lat 70. na świecie oraz w Polsce obserwowany jest malejący trend zachorowalności i umieralności spowodowanej rakiem żołądka zarówno wśród mężczyzn jak

i wśród kobiet. Szacuje się, że w przeciągu najbliższych 15 lat liczba zgonów z powodu raka żołądka zmniejszy się o około połowę.⁴

b) Patogeneza i etiologia

Etiologia raka żołądka ma złożony charakter, w którym odgrywają udział czynniki dotyczące nawyków żywieniowych oraz, w mniejszym stopniu, czynników genetycznych. Bezpośrednia przyczyna choroby nie została do tej pory poznana.

Do czynników środowiskowych predysponujących do rozwoju nowotworu żołądka zaliczane są przede wszystkim nawyki żywieniowe takie jak spożywanie w dużych ilościach pokarmów słonych, wędzonych oraz marynowanych o dużej zawartości związków azotowych i ubogich w witaminę C.1 Dieta taka może prowadzić do powstawania rakotwórczych N-nitrozoamin, których ilość dodatkowo wzrasta wraz ze wzrostem pH soku żołądkowego i stopniem nasilenia zanikowego zapalenia żołądka.⁵ Ważnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi nowotworu żołądka jest także chroniczne zakażenie *Helicobacter pylori*.⁶ Współwystępowanie wszystkich powyższych czynników w konsekwencji może prowadzić do zmian morfologicznych jak przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej, metaplasja, dysplazja, wczesny i zaawansowany rak.¹

Występowanie raka żołądka związanego z predyspozycjami genetycznymi jest rzadkie i stanowi około 5% wszystkich przypadków. Opisanych zostało kilka zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów, w przebiegu których rak żołądka występuje ze zwiększoną częstością. Należą do nich zespoły takie jak: zespół Lynch (dziedzicznego niezwiązanego z polipowatością raka jelita grubego) oraz inne zespoły polipowatości przewodu pokarmowego, dziedzicznego raka piersi lub/i jajnika.¹ Jedyny opisany zespół predysponujący do wystąpienia raka żołądka związany jest z nosicielstwem mutacji genu E-kadheryny (*CDH1*) i powoduje rozlany rak żołądka (HDGC – ang. *Hereditary Diffuse Gastric Cancer*).⁷ U osób będącymi nosicielami mutacji w genie *CDH1* ryzyko zachorowania wynosi od 40-80%.⁸

Do innych czynników, które zwiększają ryzyko wystąpienia raka żołądka zalicza się:¹

- przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka,
- refluks żółciowy,
- przebytą wcześniej resekcję częściową żołądka,
- chorobę Ménériera,
- gruczolaki błony śluzowej żołądka.

c) Patomorfologia

Najczęściej stosowaną klasyfikacją histologiczną jest podział raków żołądka wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – ang. *World Health Organization*), który wyróżnia następujące typy:¹

- gruczolak, podtypy: cewkowaty i brodawkowaty,

- gruczolak śluzowaty,
- gruczolak sygnetowaty,
- rak płaskonabłonkowy,
- rak gruczolakołuskowaty,
- rak niskozróżnicowany,
- rak drobnokomórkowy,
- rak niezróżnicowany.

Podział wg Lauren odnosi się do cech epidemiologicznych nowotworów w poszczególnych grupach. W ramach tego podziału wyróżnia się następujące podtypy:1

- jelitowy (*intestinalis*) – obecność różnicowania gruczołowego w badaniu mikroskopowym, najczęściej na podłożu metaplazji jelitowej, związek z czynnikami środowiskowymi, najczęstszym umiejscowieniem w części obwodowej żołądka, malejący trend zachorowalności,
- rozlany (*diffusum*) – nieobecność różnicowania gruczołowego, związek z czynnikami środowiskowymi, umiejscowienie w górnej części żołądka, stała zachorowalność,
- mieszany (*mixtum*) – obecność cech obu typów.

Inną klasyfikacją raka żołądka jest klasyfikacja wg Goseki, która opiera się na ocenie tendencji do tworzenia struktur gruczołowych w obrębie nacieku raka oraz obecności śluzu w cytoplazmie komórek raka (Tab. 1).⁹

Tab. 1 Klasyfikacja typów raka żołądka wg Goseki.

Typ	Struktury gruczołowe	Ilość śluzu w komórkach raka
I	liczne	mała
II	liczne	duża
III	nieliczne	mała
IV	nieliczne	duża

Klasyfikacja ta ma znaczenie prognostyczne w przypadku stosowania leczenia operacyjnego. Rokowanie w przypadku raków typu I i III jest lepsze niż w rakach grupy II i IV. Ponadto klasyfikacja ta pozwala na określenie drogi rozsiewu raka: rak typu I najczęściej ulega przerzutom do odległych narządów, natomiast raki typu IV najczęściej naciekają struktury okoliczne i dalsze węzły chłonne.¹

d) Diagnostyka

Badanie endoskopowe z równoczesnym pobraniem wycinków do badania histopatologicznego jest metodą z wyboru w rozpoznaniu raka żołądka. W chwili obecnej nie prze-

prowadza się przesiewowych badań w kierunku raka żołądka, niemniej badania te zalecane są przy występowaniu dolegliwości ze strony górnego odcinka układu pokarmowego. Przed rozpoczęciem leczenia w każdym przypadku rozpoznanego raka żołądka przeprowadzane są:¹

- badanie kliniczne,
- endoskopowe badanie górnego odcinka przewodu pokarmowego,
- badanie rentgenograficzne klatki piersiowej,
- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej.

W celu dokładniejszej oceny stopnia zaawansowania oraz w sytuacjach niejednoznacznych zlecane jest wykonanie:¹

- badania komputerowej tomografii,
- endoskopowego badania ultrasonograficznego,
- laparoskopii zwiadowczej.

Ponadto stosuje się klasyfikację TNM raka żołądka wg AJCC (ang. *The American Joint Committee on Cancer*), określającą etap i rozległość anatomiczną choroby nowotworowej na podstawie trzech cech: wielkości guza, liczby zajętych węzłów chłonnych oraz liczby narządów objętych przerzutami.¹⁰ Klasyfikacja ta umożliwia oszacowanie rokowania a także pomoc podczas wyboru optymalnej terapii przeciwnowotworowej.

e) Leczenie

Podstawowym leczeniem raka żołądka jest leczenie chirurgiczne, obejmujące gastrektomię całkowitą lub prawie całkowitą z odpowiednim zakresem limfadenektomii.

Leczenie chirurgiczne

W przypadku raka wczesnego zalecany sposób postępowania chirurgicznego jest resekcja otwarta. W zależności od lokalizacji i typu zmian zalecana jest prawie całkowita lub całkowita resekcja żołądka z limfadenektomią D2 obejmującą węzły okołożołądkowe oraz węzły chłonne wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej, tętnicy wątrobowej wspólnej, pnia trzewnego i tętnicy śledzionowej. Opcjonalnie, w określonych przypadkach, możliwe jest stosowanie chirurgii małoinwazyjnej - resekcji endoskopowej lub laparoskopowej.¹

W zaawansowanym raku żołądka zalecane jest wykonanie prawie całkowitej lub całkowitej resekcji żołądka z limfadenektomią D2, natomiast w przypadku naciekania rakiem innych narządów zaleca się rozważenie resekcji wielonarządowej. W przypadku rozsiaśnięcia choroby, ryzyka wystąpienia krwawienia lub niedrożności przewodu pokarmowego zalecane jest resekcja paliatywna.¹

Chemioterapia

Zasady leczenia skojarzonego raka żołądka nie są precyzyjnie ustalone, wskazania do tego typu leczenia zależą od stopnia zaawansowania i radykalności zabiegu operacyjnego. Wskazania do chemioterapii w raku żołądka przedstawiono w tabeli Tab. 2.

Tab. 2 Wskazania do chemioterapii w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka żołądka.

Stopień zaawansowania	Chemioterapia	Uwagi
Stopień I	nie jest wskazana	-
Stopień II	nie jest wskazana lub stosowana warunkowo	chemioterapia adiuwantowa gdy: - naciek raka zbiega się z linią cięcia (należy rozważyć ponowny zabieg resekcyjny), - usunięto mniej niż 6 węzłów chłonnych, - stwierdzono niekorzystne cechy histologiczne nowotworu.
Stopień III	chemioterapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa	-
Stopień IV	chemioterapia paliatywna	chemioterapia do wystąpienia progresji lub objawów toksycznych

Dotychczas nie określono optymalnego i preferowanego schematu chemioterapii w leczeniu raka żołądka. W ramach chemioterapii standardowej stosowane są różne schematy wielolekowe (Tab. 3). Schemat terapii wybierany jest indywidualnie w zależności od stanu chorego i toksyczności chemioterapii. Chemioterapia niestandardowa uwzględnia leki, które nie są zarejestrowane do stosowania u chorych na raka żołądka jak cetuksymab, bewacyzumab, oksaliplatyna, irynotekan. Ponadto u chorych z hormonalnie czynnymi nowotworami żołądka, jelit i trzustki możliwe jest stosowanie oktreotydu.¹

Tab. 3 Schematy chemioterapii standardowej w raku żołądka.

Nazwa schematu	Leki	Rytm
PLFE	cisplatyna folinian wapnia fluorouracyl epirubicyna	21 dni
FAM	fluorouracyl doskorubicyna mitomycyna	28 dni
FFP	folinian wapnia fluorouracyl cisplatyna	28 dni
FU+LV	fluorouracyl folinian wapnia	28 dni
EAP	etopozyd doksorubicyna cisplatyna	21 dni
ELF	folinian wapnia etopozyd fluorouracyl	28 dni

Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące stosowania chemioterapii w leczeniu raka żołądka (Tab. 4), przygotowane przez:

1. *Cancer Care Ontario (CCO)*,^{11,12}
2. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO – ang. *European Society of Medical Oncology*),^{13,14}
3. *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,¹⁵
4. Polską Unię Onkologii (PUO),¹
5. Wytyczne przygotowane wspólnie przez ekspertów w dziedzinie gastroenterologii w Wielkiej Brytanii: *Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS)*, *British Society of Gastroenterology (BSG)* oraz *British Association of Surgical Oncology (BASO)*.¹⁶

Podobnie jak w przypadku polskich wytycznych nie został określony standardowy schemat chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Obecnie najpowszechniej stosowane schematy chemioterapii oparte są głównie o fluorouracyl i cisplatynę. Schematy te modyfikowane są o leki takie jak docetaksel, oksaliplatyna, irynotekan oraz kapecytabina. Ponadto u pacjentów z nadekspresją receptora 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2 – ang. *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) możliwa jest terapia trastuzumabem.

Tab. 4 Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO) (2010, 2011)

Zalecany schemat chemioterapii okołoperacyjnej jest schemat ECF*. Chemioterapia adiuwantowa zalecana jest gdy nie można zastosować chemioterapii okołoperacyjnej.

U pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka (nieresekcyjnym, zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym) zalecane są schematy chemioterapii wielolekowej oparte o związki platyny. Preferowane jest stosowanie kapecytabiny zamiast fluorouracylu oraz oksaliplatyny zamiast cisplatyny w schemacie ECF*.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) (2010, 2011)

Rekomendowana jest chemioterapia neoadiuwantowa i adiuwantowa oparta o schematy wielolekowe zawierające epirubicynę, cisplatynę, fluorouracyl.

Pacjentom z nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym rakiem żołądka rekomendowana jest paliatywna chemioterapia. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie powinna być ponownie rozpatrzona możliwość leczenia operacyjnego.

W zaawansowanym stadium raka żołądka (IV) zalecana jest chemioterapia paliatywna oparta o schematy wielolekowe, z których najlepiej tolerowanym i wykazującym największą aktywność jest schemat ECF*. W schemacie tym możliwe jest zastąpienie fluorouracylu przez kapecytabinę oraz cisplatyny przez oksaliplatynę. U wybranych pacjentów może być także rozważone skojarzenie irynotekanu z fluorouracylem/folinianem wapnia.

Skojarzenie docetakselu z cisplatyną i fluorouracylem wymaga ostrożności ze względu na zwiększoną toksyczność tego schematu.

Zalecane jest badanie poziomu ekspresji HER2 u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami. U pacjentów z nadekspresją HER2 należy rozważyć schematy chemioterapii uzupełnione o trastuzumab.

Wytyczne przygotowane przez NCCN (2009)

Chemioterapia u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka zalecana jest w stanie ogólnym wg ECOG[†] 2-0. U pacjentów z przerzutami zalecana jest chemioterapia oparta o schematy wielolekowe oparte głównie o fluoropirymidyny i związki platynowe.

W I linii leczenia rekomendowane są schematy DCF**, ECF* i ich modyfikacje, schematy oparte o fluoropirymidyny lub taksany. U pacjentów z nadekspresją HER2 zalecany jest trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyną i fluoropirymidyną).

W II linii leczenia zalecane są trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyną i fluoropirymidyną), jeżeli nie był stosowany w I linii leczenia u pacjentów z nadekspresją HER2, docetaksel lub paklitaksel, monoterapia irynotekaniem lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Wytyczne przygotowane przez PUO (2009)

Chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa zalecana jest w III stadium zaawansowania raka żołądka. W stadium II chemioterapia rekomendowana jest w szczególnych przypadkach. W zaawansowanym raku żołądka rekomenduje się chemioterapię paliatywną (patrz Tab. 2).

Nie określono standardowego schematu chemioterapii. Zalecane są schematy wielolekowe, oparte o fluorouracyl w połączeniu z folinianem wapnia, cisplatyną, epirubicyną lub doksorubicyną i etopozydem

(patrz Tab. 3).

Wytyczne przygotowane przez AUGIS, BSC i BASC (2011)

Wielolekowa chemioterapia okołoperacyjna niesie znaczną poprawę przeżycia pacjentów i jest standardem w leczeniu raka żołądka w stadium II i III zaawansowania. Do najczęściej stosowanych schematów należą ECF* i ECX***. Chemioterapia adiuwantowa powinna być rozważona u pacjentów, którzy nie otrzymywali chemioterapii neoadiuwantowej i u których występuje ryzyko wznowy.

Chemioterapia paliatywna zalecana jest u chorych z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem żołądka. Zalecane są schematy wielolekowe, jednak nie określono standardowego schematu chemioterapii. Jednym z najczęściej stosowanych jest schemat ECF* oraz cisplatyna w skojarzeniu z fluorouracylem oraz modyfikacje obu tych schematów.

U pacjentów z nadekspresją HER2 zalecane jest włączenie do chemioterapii trastuzumabu.

†ECOG - skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

*ECF – schemat chemioterapii: epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl

**DCF – schemat chemioterapii: docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl

***ECX – schemat chemioterapii: epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina

Radioterapia

U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, możliwe jest stosowanie radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią. U części chorych z rozpoznaniem nieoperacyjnego raka żołądka w stadium miejscowego zaawansowania lub w przypadku resekcji z pozostawieniem części nacieku zastosowanie skojarzonego napromieniania i chemioterapii pozwala na uzyskanie dobrego efektu paliatywnego i przedłużenie życia w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie objawowo. Samodzielna uzupełniająca radioterapia pooperacyjna zmniejsza ryzyko miejscowego nawrotu, nie poprawia natomiast odległych przeżyć.¹

f) Rokowanie

Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania histologicznego oraz klinicznego. Około 90% chorych z wczesnym rakiem żołądka, który jest ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej, przeżywa 10 lat. Jednak u niewielkiego odsetka pacjentów diagnozowana jest choroba na tak wczesnym etapie. W Stanach Zjednoczonych odsetek ten wynosi około 20-30%.¹⁷ Odsetek przeżyć 5-letnich chorych z rakiem żołądka w II stopniu zaawansowania klinicznego wynosi około 60 %, natomiast po stwierdzeniu przerzutów odległych tylko 5%.¹⁸

Uwaga 2

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Z informacji odnalezionej w Analizie klinicznej (s. 16) wynika, iż wymagany opis znajduje się w odrębnym dokumencie: Grab K, Golicki D, Niewada M. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, jednak nie został on załączony do kompletu dokumentacji.

Komentarz:

Technologie opcjonalne stosowane w praktyce klinicznej leczenia zaawansowanego raka żołądka wymieniono w komentarzu do uwagi pierwszej w punkcie e) dotyczącym leczenia.

Komparatorami dla Teysuno® w analizie klinicznej były leki stosowane w schematach chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, które mogłyby być zastąpione przez rozpatrywaną technologię.

W chwili obecnej nie określono standardowego schematu chemioterapii a dostępne schematy oparte są głównie o fluorouracyl, którego aktywność modulowana jest innymi cytostatykami. Ponadto do schematów chemioterapii zaawansowanego raka żołądka wprowadzane są nowe leki będące, tak jak Teysuno®, prekursorami fluorouracylu. Do leków tych należy kapecytabina (Xeloda®), która uzyskała pozytywną rekomendację AOTM (28.10.2008) dotyczącą finansowania technologii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Zasadne jest więc porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Teysuno® zarówno z fluorouracylem jak i kapecytabiną, wszystkie zastosowane w skojarzeniu z cisplatiną.

Na dzień złożenia wniosku (10.12.2012) rekomendacje wydane przez AOTM, odnoszące się do produktów leczniczych stosowanych w leczeniu raka żołądka dotyczyły trastuzumabu (Herceptin®) oraz kapecytabiny (Xeloda®). Rekomendacje AOTM oraz ich uzasadnienie przedstawiono w Tab. 5. Trastuzumab finansowany jest aktualnie ze środków publicznych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.¹⁹

Tab. 5 Rekomendacje AOTM dotyczące finansowania ze środków publicznych trastuzumabu i kapecytabiny w leczeniu raka żołądka.

Dokument	Rekomendacja	Uzasadnienie
Trastuzumab		
Rekomendacja nr 26/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r.	Zmiana sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%.	Na podstawie dostępnych badań klinicznych można wnioskować, iż terapia trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie koszt leczenia chemioterapią z trastuzumabem jest bardzo wysoki. Mając na uwadze powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej Prezes Agencji uważa za uzasadnione obniżenia ceny leku o 50%.
Kapecytabina		
Uchwała nr 57/16/2008 Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 października 2008r.	Rekomendacja pozytywna finansowania kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Kapecytabina ma podobną do 5-fluorouracylu skuteczność kliniczną, ale mniej działań ubocznych i może być podawana doustnie. U części pacjentów z rakiem żołądka może stanowić użyteczną alternatywę dla 5-fluorouracylu, ale ze względu na znaczną toksyczność powinna być stosowana na zlecenie i pod nadzorem onkologów klinicznych.

W dniu złożenia wniosku (10.12.2012) fluorouracyl refundowany był ze środków publicznych w ramach wykazu produktów leczniczych dostępnych w aptece oraz wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Kapecytabina i cisplatyna również była refundowana w ramach wykazu leków, stosowanych w chemioterapii (Tab. 6). Ponadto w Tab. 6 wymieniono inne refundowane leki stosowane w chemioterapii, które mogli otrzymać pacjenci w Polsce ze złośliwym rakiem żołądka (kod ICD 10 - C16).²⁰

Tab. 6 Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w leczeniu złośliwego raka żołądka (kod wg kod ICD 10 - C16; stan na dzień złożenia wniosku t. 10.12.2012).²⁰

Substancja czynna	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Wykaz produktów leczniczych dostępnych w aptece			
fluorouracyl	122.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - fluorouracyl do stosowania pozajelitowego	Nowotwory złośliwe	bezpłatny
cyklofosfamid	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Nowotwory złośliwe	bezpłatny
Katalog chemioterapii			
cislatyna	1008.0 Cisplatinum	według załącznika C.11.	bezpłatne
kapecytabina	1006.0 Capecitabinum	według załącznika C.5.	bezpłatne
fluorouracyl	1018.0 Fluorouracilum	według załącznika C.26.	bezpłatne
karboplatyna	1005.0 Carboplatinum	według załącznika C.6.	bezpłatne
cyklofosfamid	1010.2, Cyclophosphamidum p.o. 1010.1, Cyclophosphamidum inj	według załącznika C.13.	bezpłatne

Substancja czynna	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
dakarbazyna	1012.0, Dacarbazinum	według załącznika C.16.	bezpłatne
docetaksel	1013.0, Docetaxelum	według załącznika C.19.	bezpłatne
doksorubicyna	1014.1, Doxorubicinum	według załącznika C.20.	bezpłatne
epirubicyna	1015.0, Epirubicinum	według załącznika C.23.	bezpłatne
etopozyd	1016.0, Etoposidum	według załącznika C.24.	bezpłatne
ifosfamid	1023.0, Ifosfamidum	według załącznika C.31.	bezpłatne
irynotekan	1025.0, Irinotecanum	według załącznika C.35.	bezpłatne
lanreotyd	1026.0, analogi somatostatyny	według załącznika C.37.	bezpłatne
mitomycyna	1029.0, Mitomycinum	według załącznika C.42.	bezpłatne
okterotyd	1026.0, analogi somatostatyny	według załącznika C.45.	bezpłatne
oksaliplatyna	1031.0, Oxaliplatinum	według załącznika C.46.	bezpłatne
winblastyna	1040.0, Vinblastinum	według załącznika C.60.	bezpłatne
winkrystyna	1041.0, Vincristinum	według załącznika C.61.	bezpłatne
winorelbina	1042.1, Vinorelbinum inj 1042.2, Vinorelbinum p.o.	według załącznika C.63	bezpłatne

Uwaga 3

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu w analizie klinicznej, nie uwzględnia wskazania źródła finansowania badania Mi Seol 2009 (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).

Komentarz:

Badanie Mi Seol 2009 było badaniem retrospektywnym kohortowym z równoczesną grupą kontrolną. W publikacji Mi Seol 2009 nie podano informacji na temat źródła finansowania badania. Poniższa tabela zawiera ocenę dotyczącą wiarygodności badania w skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) wraz z uzupełnieniem o informacje dotyczące źródła finansowania badania.

Tab. 7. Wiarygodność włączonych badań obserwacyjnych ocenianych w skali NOS.

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ocena efektów zdrowotnych			Typ badania wg wytycznych AOTM	Udział sponsora
	Pytanie:	1	2	3	4	1a	1b	1	2		
Mi Seol 2009	-	*	*	*	*	*	-	*	-	IIID	bd

Uwaga 4

Analiza podstawowa analizy ekonomicznej w zestawieniu oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, nie zawiera oszacowania wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1b Rozporządzenia), oraz ww. oszacowania w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia).

Komentarz:

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej dołączonej do wniosku nie zidentyfikowano różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. Zgodnie z § 5. ust. 3 Rozporządzenia przeprowadzono minimalizację kosztów. Przyjęcie takiego założenia wskazuje na taki sam efekt zdrowotny porównywanych technologii. Efekt ten oszacowano na podstawie wyników badania randomizowanego FLAGS (ang. *First-Line Advanced Gastric Cancer Study*).

W minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy wynoszący 18 tygodni, co odpowiadało 4,5 cyklom (28 dniowym) stosowania Teysuno®, tj. medianie czasu leczenia w badaniu randomizowanym włączonym do analizy klinicznej. Analizowano również scenariusz – podstawowy rozszerzony, w którym długość leczenia odpowiadała liczbie 8 cykli schematu z kapecytabiną.

Uzyskany efekt zdrowotny leczenia oszacowano na podstawie krzywej przeżycia (Ryc. 1). Zgodnie z wynikami badania w 18 tygodniu żyło około 75% pacjentów. Przy założeniu, że krzywa jest funkcją liniową w okresie do 6 miesiąca życia (Ryc. 2) od rozpoczęcia leczenia, oszacowano wartość lat życia poprzez obliczenie pola pod tą krzywą ($\int_a^b (-0,0595x + 1) dx$, gdzie a i b określają horyzont analizy). Wyniki zamieszczono w Tab. 8.

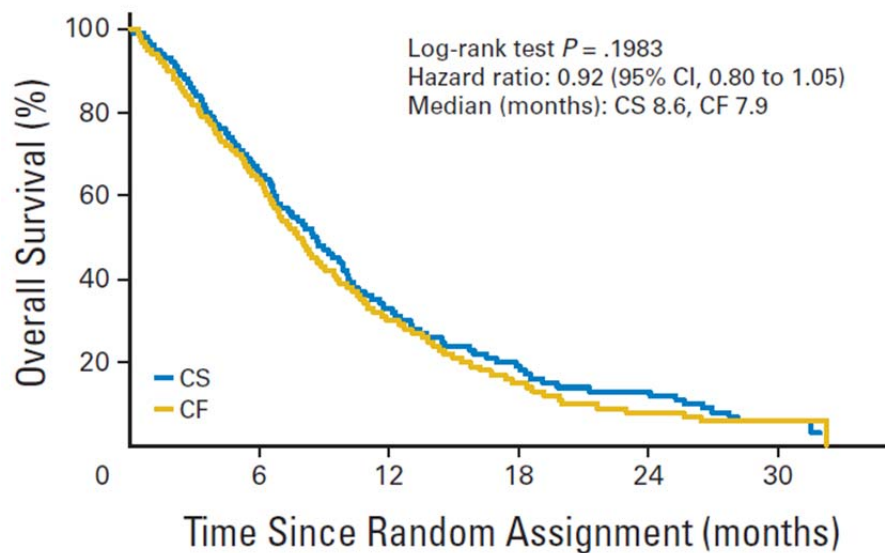
Tab. 8

Wyniki zdrowotne w horyzoncie czasowym analizy.

Parametr	Założenie/opis	Wartość/jednostka
Efekt zdrowotny	- Przeżycie całkowite na podstawie wyników badania FLAGS	Scenariusz podstawowy: 3,68 miesiąca, tj. 0,307 roku
	- prostoliniowy przebieg krzywej w horyzoncie czasowym analizy	Scenariusz podstawowy rozszerzony: 4,67 miesiąca, tj. 0,389 roku

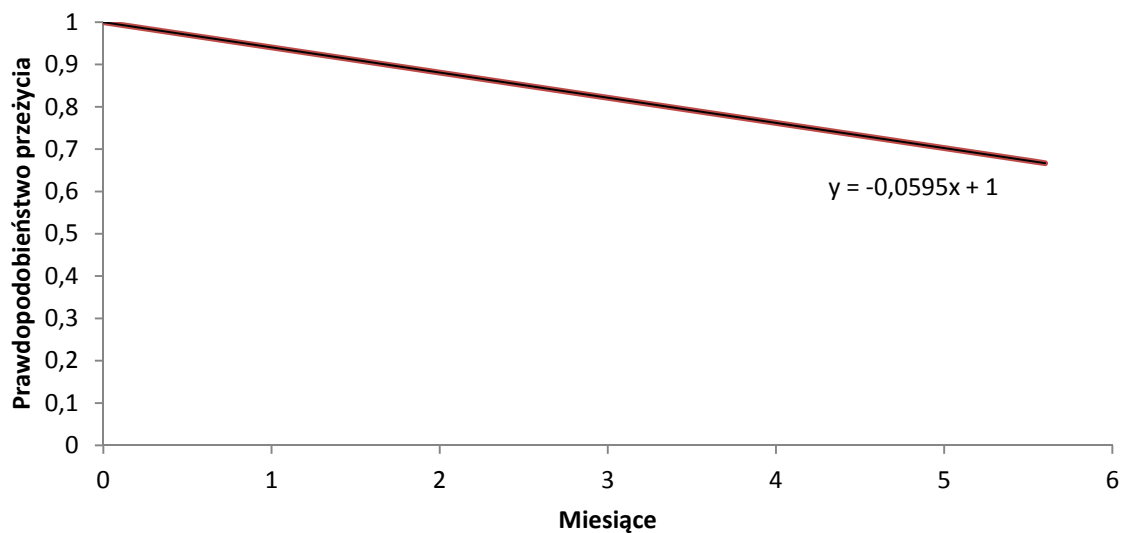
Ryc. 1

Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia ogólnego (OS) w badaniu FLAGS (za Ajani et al., J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53). [CS – cisplatyna i Teysuno; CF – cisplatyna i fluorouracyl].



Ryc. 2

Krzywa przeżycia w horyzoncie czasowym analizy (opracowanie własne).



Uwaga 5

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).

Komentarz:

Metodykę oszacowania wyników zdrowotnych opisano w komentarzu do uwagi 4.

Koszt całkowity został oszacowany zgodnie z założeniami opisanymi w dokumencie zawierającym minimalizację kosztów.

Wartości ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 9

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych.

Scenariusz podstawowy			Scenariusz podstawowy rozszerzony			Analiza wrażliwości		
Wynik zdrowotny (lata)	Koszt całkowity (zł)	Iloraz (zł/rok)	Wynik zdrowotny (lata)	Koszt całkowity (zł)	Iloraz (zł/rok)	Wynik zdrowotny (lata)	Koszt całkowity (zł)	Iloraz (zł/rok)
Perspektywa NFZ								
0,307	14 715,55	47933,39	0,389	18 889,26	48558,51	0,307	14 984,34	48808,93
Perspektywa połączona								
0,307	14 717,77	47940,62	0,389	18 891,48	48564,22	0,307	14 989,98	48827,3

Uwaga 6

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).

Komentarz:

Metodykę oszacowania wyników zdrowotnych opisano w komentarzu do uwagi 4.

Koszt całkowity został oszacowany zgodnie z założeniami opisanymi w dokumencie zawierającym minimalizację kosztów. Wartości ilorazu kosztu stosowania opcjonalnej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących opcjonalną technologię zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 10

Iloraz kosztu stosowania opcjonalnych technologii i wyników zdrowotnych.

Scenariusz podstawowy			Scenariusz podstawowy rozszerzony			Analiza wrażliwości		
Wynik zdrowotny (lata)	Koszt całkowity (zł)	Iloraz (zł/rok)	Wynik zdrowotny (lata)	Koszt całkowity (zł)	Iloraz (zł/rok)	Wynik zdrowotny (lata)	Koszt całkowity (zł)	Iloraz (zł/rok)
Fluorouracyl + cisplatyna								
Perspektywa NFZ								
0,307	17 494,73	56986,09	0,389	21 440,77	55117,66	0,307	18 024,33	58711,17
Perspektywa połączona								
0,307	17 499,49	57001,6	0,389	21 445,53	55129,9	0,307	18 035,81	58748,57
Kapecytabina+cisplatyna 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu								
Perspektywa NFZ								
0,307	15 110,63	49220,29	0,389	20 332,57	52268,82	0,307	15 379,42	50095,83
Perspektywa połączona								
0,307	15 112,85	49227,52	0,389	20 334,79	52274,52	0,307	15 385,06	50114,2
Kapecytabina+cisplatyna 1250 mg/m ² /dz. podawanie codziennie								
Perspektywa NFZ								
0,307	14 521,89	47302,57	0,389	19 547,59	50250,87	0,307	14 790,68	48178,11
Perspektywa połączona								

0,307	14 524,11	47309,8	0,389	19 549,81	50256,58	0,307	14 796,32	48196,48
-------	-----------	---------	-------	-----------	----------	-------	-----------	----------

Uwaga 7

Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Komentarz:

Przy przyjętym założeniu o porównywalnej skuteczności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej cena zbytu netto preparatu Teysuno® określona § 5. ust. 4 Rozporządzenia jest taka sama jak określona przez § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia.

Współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 = $\frac{\text{koszt stosowania Teysuno}}{\text{efekt zdrowotny Teysuno}}$

Współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 = $\frac{\text{koszt stosowania technologii opcjonalnej}}{\text{efekt zdrowotny technologii opcjonalnej}}$

Zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia:

$\frac{\text{koszt stosowania Teysuno}}{\text{efekt zdrowotny Teysuno}} \leq \frac{\text{koszt stosowania technologii opcjonalnej}}{\text{efekt zdrowotny technologii opcjonalnej}}$

Jeżeli efekt zdrowotny dla porównywanych technologii jest taki sam to warunek przybiera postać:

$\text{koszt stosowania Teysuno} \leq \text{koszt stosowania technologii opcjonalnej}$

Oszacowanie ceny zbytu netto preparatu Teysuno®, przy której koszt leczenia jest taki sam jak dla technologii opcjonalnej zamieszczono w Tab. 18 i Tab. 20 dla scenariusza podstawowego, w Tab. 22 i Tab. 24 dla scenariusza podstawowego rozszerzonego. Ceny progowe dla scenariusza analizy wrażliwości zamieszczono w tabelach poniżej.

Tab. 11

Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.

Schemat względem którego wykonano oszacowanie	fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina + cisplatyna	
		kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
Cena jaką musiałby zadeklarować podmiot odpowiedzialny [zł]	2768,47	2192,10	2063,80
Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysuno® [zł]*	2395,7	1896,94	1785,92

* cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny pomniejszona o marżę hurtową i podatek VAT

Tab. 12

Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – analiza wrażliwości, perspektywa połączona.

Schemat względem którego wykonano oszacowanie	fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina + cisplatyna	
		kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
Cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny [zł]	2769,74	2192,10	2063,80
Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysuno® [zł]*	2396,80	1896,94	1785,92

* cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny pomniejszona o marżę hurtową i podatek VAT

Uwaga 8

Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).

Komentarz:

Zestawienie wartości (wyniki zdrowotne i koszty całkowite) zamieszczono w formie tabelarycznej w komentarzu do uwagi 5 i 6.

Uwaga 9

Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).

Komentarz:

Założenia opisano w komentarzach do uwagi 4, 5, 6 i 7.

Uwaga 10

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz. o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Poprzez niespełnienie powyższego paragrafu niespełnione są również § 6. ust. 5 Rozporządzenia oraz § 6. ust. 6 Rozporządzenia.

Na potrzeby refundacji producent produktu leczniczego Teysuno® zadeklarował ceny zamieszczone w poniższej tabeli. W analizach ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia założono, że terapia produktem leczniczym Teysuno® będzie refundowana w ramach nowo utworzonej odrębnej grupy limitowej, z limitem w cenie preparatu Teysuno®.

Przy przyjętych założeniach koszt zastosowania 1 mg produktu leczniczego Teysuno® wynosi ok. 1,11 zł (Tab. 13).

Tab. 13

Cena produktu leczniczego Teysuno® zadeklarowana przez producenta.

Opakowanie	Cena opakowania [zł]	Koszt kapsułki [zł]	Koszt 1 mg [zł]
84 kapsułki po 20 mg	1 872	22,29	1,1143
126 kapsułek po 15 mg	2 106	16,71	1,1143

Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Zgodnie z ChPL, Teysuno® zawiera trzy substancje aktywne: tegafur, gimeracyl oraz oteracyl w proporcjach 1:0,4:1, aby zapewnić optymalną ekspozycję na fluorouracyl i działanie przeciwnowotworowe i jednocześnie ograniczyć jego działanie toksyczne.

Tegafur jest prekursorem fluorouracylu, który po podaniu doustnym jest przekształcany w wątrobie do fluorouracylu a następnie do aktywnego metabolitu monofosforanu fluorodeoksyurydyny (FdUMP) przez dehydrogenzę dihydropirymidynową (DPD). FdUMP i zredukowany kwas foliowy tworzą kompleks z enzymem syntazą tymidylową, który hamuje syntezę DNA. Ponadto trifosforan fluorouracydyny jest wbudowywany do RNA, przez co zaburza jego funkcje.

Gimeracyl spowalnia metabolizm fluorouracylu, poprzez odwracalne hamowanie enzymów rozkładających. Umożliwia to uzyskanie większego stężenia fluorouracylu w osoczu przy mniejszej dawce tegafuru.

Oteracyl jest inhibitorem fosforybozylotransferazy orotanowej, zmniejszając aktywność fluorouracylu w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit.

Za utworzeniem odrębnej grupy limitowej przemawia fakt, że postać farmaceutyczna leku i jego skład w istotny sposób wpływają na dodatkowy efekt zdrowotny – zwiększone bezpieczeństwo leczenia w porównaniu z fluorouracylem.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, stosowanie S-1 i cisplatyny, w porównaniu z fluorouracylem i cisplatiną wiązało się z istotnie mniejszą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących:

- przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (OR=0,61; 95%CI: 0,46; 0,81) oraz zgonu związanego z toksycznością terapii (OR=0,49; 95%CI: 0,25; 0,98),
- hematologicznych zdarzeń niepożądanych o wszystkich stopniach nasilenia - neutropenii (OR=0,33; 95%CI: 0,24; 0,43), trombocytopenii (OR= 0,57; 95%CI: 0,44; 0,73), leukopenii (OR=0,38; 95%CI: 0,29; 0,50) gorączki neutropenicznej (OR=0,31; 95%CI: 0,20; 0,50) oraz zgonów związanych z mielosupresją (OR=0,27; 95%CI: 0,09; 0,84), a także hematologicznych zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia - neutropenii (OR=0,27; 95%CI: 0,21; 0,35), leukopenii (OR=0,32; 95%CI: 0,23; 0,44) i trombocytopenii (OR=0,58; 95%CI: 0,39; 0,87),
- zaburzeń układu pokarmowego wszystkich stopni - wymiotów (OR=0,75; 95%CI: 0,58; 0,95) i biegunki (OR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86),
- zaburzeń czynności nerek - zmniejszonego klirensu kreatyniny (OR=0,42; 95%CI: 0,32; 0,55) oraz zwiększonego stężenia kreatyniny (OR=0,54; 95%CI: 0,33; 0,88),
- dotyczących zaburzeń metabolizmu o wszystkich stopniach nasilenia - hipokaliemii (OR=0,37; 95%CI: 0,24; 0,56) oraz hipofosfatemii (OR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,64), a także zaburzeń stopnia 3. i 4. - hipokaliemii (OR=0,31; 95% CI; 0,18; 0,53), hipofosfatemii (OR=0,12; 95%CI: 0,04; 0,41) oraz hipomagnezemii (OR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,78),
- pozostałych zdarzeń niepożądanych o wszystkich stopniach nasilenia - zapalenia jamy ustnej (OR=0,16; 95%CI: 0,10; 0,23) i zapalenia błon śluzowych (OR=0,09; 95%CI: 0,06; 0,15) oraz zaburzeń stopnia 3. i 4. - zapalenia jamy ustnej (OR=0,09; 95%CI: 0,04; 0,19) oraz zapalenia błon śluzowych (OR=0,09; 95%CI: 0,03; 0,25).

Pod względem bezpieczeństwa leczenia, terapia S-1 i cisplatiną, w porównaniu do terapii kapecytabiną i cisplatiną, wiązała się z mniejszą szansą wystąpienia zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wszystkich stopni (OR=0,16; 95%CI: 0,03; 0,76).

Podobne wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa S-1 wykazano w randomizowanym badaniu, porównującym oba leki stosowane w monoterapii. W badaniu tym wykazano, że intensywność dawki kapecytabiny (RDI – ang. *relative dose intensity*) była mniejsza niż S-1 (RDI=0,88 vs 0,96; p=0,003) i spadała wraz z kolejnymi cyklami leczenia. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki u stosujących kapecytabinę było występowanie zespołu erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej (17% cykli) oraz neutropenii (5% cykli), które nie stanowiły przyczyny zmniejszenia dawki w grupie otrzymujących S-1. Wskazuje to na lepszą tolerancję S-1 przez pacjentów, i wiążącą się z nią korzyścią z leczenia maksymalną zarejestrowaną dawką leku przez cały okres terapii, co przenosi się na skuteczność terapii,

Spis rysunków

Ryc. 1 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia ogólnego (OS) w badaniu FLAGS (za Ajani et al., J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53). [CS – cisplatyna i Teysuno; CF – cisplatyna i fluorouracyl].	20
Ryc. 2 Krzywa przeżycia w horyzoncie czasowym analizy (opracowanie własne).	20

Spis tabel

Tab. 1 Klasyfikacja typów raka żołądka wg Goseki.	8
Tab. 2 Wskazania do chemioterapii w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka żołądka.	10
Tab. 3 Schematy chemioterapii standardowej w raku żołądka.	11
Tab. 4 Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.	12
Tab. 5 Rekomendacje AOTM dotyczące finansowania ze środków publicznych trastuzumabu i kapecytabiny w leczeniu raka żołądka.	15
Tab. 6 Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w leczeniu złośliwego raka żołądka (kod wg kod ICD 10 - C16; stan na dzień złożenia wniosku t. 10.12.2012).	16
Tab. 7. Wiarygodność włączonych badań obserwacyjnych ocenianych w skali NOS.	18
Tab. 8 Wyniki zdrowotne w horyzoncie czasowym analizy.	19
Tab. 9 Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych.	21
Tab. 10 Iloraz kosztu stosowania opcjonalnych technologii i wyników zdrowotnych.	22
Tab. 11 Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.	24
Tab. 12 Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – analiza wrażliwości, perspektywa połączona.	25
Tab. 6 Cena produktu leczniczego Teysuno® zadeklarowana przez producenta.	28

Piśmiennictwo

- ¹ Jassem J, Bobek-Billewicz B, Krzakowski M, Olszewski W, Senkus-Konefka E, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009. [dostęp: 19.01.2012]
- ² Krajowy rejestr nowotworów. http://85.128.14.124/krn/std_zach/default.asp [dostęp: 19.01.2012]
- ³ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii Instytut im. N. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2009.
- ⁴ Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. N. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2009.
- ⁵ Książczyńska D. Czynniki środowiskowe a etiologia nowotworów złośliwych przełyku i żołądka. *Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 5, 807–814
- ⁶ Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 21;12(3):354-62.
- ⁷ Richards FM, et al.: Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999, 8: 607-10.
- ⁸ Pharoah PD, Guilford P, Caldas C: Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001, 121: 1348-1353.
- ⁹ Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. „Gut”. 33. 5, s. 606-612, 1992
- ¹⁰ Washington K. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Onco.* (2010) 17:3077-3079
- ¹¹ G. Knight, C.C. Earle, R. Cosby, N. Coburn, Y. Youssef, K. Spithoff, R. Malthaner, R.K.S. Wong, and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer. 2-14 PG Version 3.2011: April 2011 Update. *Cancer Care Ontario.* <https://www.cancercare.on.ca> [dostęp: 23.01.2012]
- ¹² M. Mackenzie, K. Spithoff, D. Jonker, and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Systemic Therapy for Advanced Gastric Cancer. 2-26 EBS: December 16, 2010. *Cancer Care Ontario.* <https://www.cancercare.on.ca> [dostęp: 23.01.2012]
- ¹³ Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v50-4.
- ¹⁴ Van Cutsem E, Dicato M, Geva R, Arber N et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol.* 2011 Jun;22 Suppl 5:v1-9.
- ¹⁵ National Comprehensive Cancer Network – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. V. 2.2011. <http://www.nccn.com/> [dostęp: 23.01.2012].
- ¹⁶ Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011 Nov;60(11):1449-72
- ¹⁷ General Information About Gastric Cancer. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov> [dostęp: 24.01.2012]
- ¹⁸ Jastrzębski T. Rak gruczołowy żołądka – opracowanie dla lekarzy. <http://www.onkonet.pl> [dostęp: 24.01.2012].

¹⁹ Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Załącznik nr 38 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r.

²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 grudnia 2012 r.