



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków:

- **Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140406;**
- **Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 126 szt. (9 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140420;**
- **Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140444;**
- **Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 84 szt. (6 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140468;**

we wskazaniu: **leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4352-1/2013

Data ukończenia: 16 maja 2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[redacted] przeszukiwanie baz danych, przegląd rekomendacji, ocena analizy klinicznej, koordynacja i nadzór merytoryczny, inne prace

[redacted] – ocena analizy ekonomicznej, inne prace

[redacted] – ocena analizy wpływu na budżet, inne prace

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[redacted]	TAK – 22.03.2013	NIE	TAK
[redacted]	NIE	nd	nd
[redacted]	NIE	nd	nd
[redacted]	NIE	nd	nd
[redacted]	NIE	nd	nd

[redacted]

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej:

Nie dotyczy

Wykaz skrótów**5-FU** – 5-fluorouracyl**AE** – (ang. - *adverse events*) zdarzenie niepożądane**Agencja/AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych**AUGIS** - Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji**BASO** - British Association of Surgical Oncology**BSG** - British Society of Gastroenterology**CCO** – Cancer Care Ontario**CER** – (ang. – *cost-effectiveness ratio*) współczynnik koszt-efektywność**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności**CIS** - cisplatyna**CTH** – (ang. - *chemotherapy*) chemioterapia**DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy**DOR** – (ang. - *duration of response*) czas trwania odpowiedzi na leczenie**DPD** – (ang. - *dihydropyrimidine dehydrogenase*) dehydrogenaza dihydropyrimidynowa**ECF** – (ang. - *epirubicin, cisplatin, fluorouracil*) schemat zawierający epirubicynę, cisplatynę i fluorouracyl.**ECOG** - (ang. - *Eastern Cooperative Oncology Group*) skala sprawności wg ECOG**EMA** – (ang. - *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków**ESMO** – (ang. - *European Society for Medical Oncology*) – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej**ECX** – (ang. - *epirubicin, cisplatin, xeloda*) – schemat zawierający epirubicynę, cisplatynę i kapecytabinę**EOX** – (ang. - *epirubicin, oxaliplatin, xeloda*) - schemat zawierający epirubicynę, oksaliplatinę i kapecytabinę**FDA** – (ang. - *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków**FdUMP** – (ang. - *5-Fluorodeoxyuridine monophosphate*) monofosforan 5-fluorodezoksurydyny**FLAGS** – First Line Advanced Gastric Cancer Study**FU** - fluorouracyl**FUTP** – (ang. - *5-fluorouridine triphosphate*) trifosforan 5-fluoropirymidyny**G-CSF** – (ang. - *Granulocyte colony-stimulating factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów**HER2** – (ang. - *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu**IQR** - (ang. - *interquartile range*) rozstęp kwartylny**JSGE** – Japońskie Towarzystwo Endoskopii Gastroenterologicznej**KAP** - kapecytabina**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)**MHRA** – Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency**nd** – nie dotyczy**NCCN** – National Comprehensive Cancer Network**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym**OPRT** – (ang. - *orotate phosphoribosyltransferase*) fosforybozylotransferaza orotanowa**ORR** – (ang. - *overall response rate*) odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią wg kryteriów RECIST**OS** – (ang. - *overall survival*) przeżycie ogólne

pc – powierzchnia ciała

PFS – (ang. - *progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji choroby

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PUO – Polska Unia Onkologii

RECIST – (ang. - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) skala odpowiedzi na leczenie nowotworu

RNA – kwas rybonukleinowy

S-1 – tegafur+gimeracyl+oteracyl

TS-1 – tegafur+gimeracyl+oteracyl

TTF – (ang. - *time to treatment failure*) czas do niepowodzenia terapii

TTP – (ang. - *time to progression*) czas do progresji choroby

UCZ – urzędowa cena zbytu

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

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

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

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

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

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna.....	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej.....	11
2.5.2. Status rejestracyjny.....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.....	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania.....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia.....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	28
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	37
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej.....	37
4. Ocena analizy ekonomicznej	39
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne.....	39
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy.....	39
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	44
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej.....	45
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	48
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	48
5. Ocena analizy wpływu na budżet	49
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	49

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	54
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	54
5.3.1.1. Wariant podstawowy	54
5.3.1.2. Wariant rozszerzony	56
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	58
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	58
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	59
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	59
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	59
9.1. Rekomendacje kliniczne	59
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	59
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	60
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	60
11. Opinie ekspertów.....	65
12. Kluczowe informacje i wnioski	66
13. Źródła.....	69
14. Załączniki	70

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 20.02.2013, MZ-PLR-460-17670-13/JA/13

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło) 25.05.2013

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140406;
- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 126 szt. (9 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140420;
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140444;
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 84 szt. (6 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140468;

Wnioskowane wskazanie: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

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

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, 42 szt., EAN: 8718481140406 – 702,00 PLN¹
- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, 126 szt., EAN: 8718481140420 – 2 106,00 PLN²
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, 42 szt., EAN: 8718481140444 – 936,00 PLN³
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, 84 szt., EAN: 8718481140468 – 1 872,00 PLN⁴

¹Cena zaczerpnięta z wniosku z dnia 10.12.2012 r.

²Cena zaczerpnięta z wniosku z dnia 15.02.2013 r.

³Cena zaczerpnięta z wniosku z dnia 10.12.2012 r.

⁴Cena zaczerpnięta z wniosku z dnia 15.02.2013 r.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Nordic Group B.V.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Nordic Group B.V.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Accord – Fluorouracil Accord (fluorouracyl), Cisplatinum Accord (cisplatyna)
2. Actavis – Capecitabine Actavis (capecitabinum)
3. Alliance Pharma – Cisplatin AP (cisplatyna)
4. Alvogen IPCo – Xalvobin (capecitabinum)
5. Ebewe – 5-Fluorouracil-Ebewe (fluorouracyl), Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)
6. Egis – Coloxet (capecitabinum)
7. Glenmark – Capecitabine Glenmark (capecitabinum)
8. Intas – Capecitabine Intas (capecitabinum)
9. medac – Fluorouracil 500 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 5000 medac (fluorouracyl)
10. PharmaSwiss – Vopecidex (capecitabinum)
11. Polpharma SA – Capecitabine Polpharma (capecitabinum)
12. Roche - Xeloda (capecitabinum)
13. Strides Arcolab Int. Ltd. – Cisplatin Strides (cisplatyna)
14. Teva - Cisplatin Teva (cisplatyna)

Źródło: Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 12 kwietnia 2013 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 27 lutego 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2013 r. znak: MZ-PLR-460-17670-13/JA/13 przekazujące kopię wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140406;
- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 126 szt. (9 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140420;
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140444;
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 84 szt. (6 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140468;

w ramach chemioterapii we wskazaniu: **leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych**, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.

Do wniosku dołączono następujące analizy:

- ██████████ Analiza kliniczna. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. ██████████ Warszawa, luty 2012 r.
- ██████████ Analiza Ekonomiczna (Analiza minimalizacji kosztów). Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. ██████████ Warszawa, lipiec 2012 (dodatkowo kalkulator przygotowany w programie MS Excel)
- ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. ██████████ Warszawa, kwiecień 2012 oraz aktualizacja z lipca 2012 r. (dodatkowo kalkulator przygotowany w programie MS Excel).

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja pismem z dnia 11 marca 2013 r. znak: AOTM-OT-4352-1(9)/TG/2013 poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia i przekazała zakres brakujących informacji. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 19 marca 2013 r. znak: MZ-PLR-460-17670-14/JA/13 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełniania przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych i poprosiło o złożenie w terminie 14 dni przedmiotowego uzupełnienia. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie przedmiotowego wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

W dniu 18 kwietnia 2013 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLR-460-14222-9/JA/13 przekazujące dokument zawierający uzupełnienie informacji:

- ██████████ Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. Uzupełnienie. Nr sprawy: R12121646, R12121647, R12121648, R12121649. ██████████ Warszawa, Kwiecień 2013.

Według wnioskodawcy, uzasadnienie objęcia wnioskowanej technologii refundacją, stanowią ww analizy HTA.

Lek nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce.

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

Przedmiotowa technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologią, która była przedmiotem oceny Agencji i może stanowić alternatywę wobec wnioskowanej technologii jest kapecytabina, która zgodnie z ChPL Xeloda®, jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/ Opinia Prezesa Agencji
Kapecytabina			
Kapecytabina (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii	Uchwała nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie finansowania kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> 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.	nd

Ponadto Prezes Agencji wydał rekomendację w sprawie dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka”, w której rekomendował zmianę sposobu finansowania świadczenia poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50% (Rekomendacja nr 84/ 2011 Prezesa AOTM z dnia 21 listopada 2011 r.).

Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z ChPL Herceptin, trastuzumab jest wskazany w leczeniu określonej populacji pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozlanej, stąd nie może być traktowany jako odpowiedni komparator dla Teysuno.

2.4. Problem zdrowotny

Jednostka chorobowa

ICD-10 C16 - Zaawansowany rak żołądka

Epidemiologia

Rak żołądka należy do najczęstszych nowotworów złośliwych – na świecie notuje się blisko milion zachorowań rocznie i ok. 800 000 zgonów z jego powodu (druga, po raku płuca, przyczyna zgonu z powodu nowotworów na świecie). Polska należy do krajów o największej zapadalności na raka żołądka w Europie, mimo, że, tak jak w większości krajów rozwiniętych, zapadalność od ponad 40 lat maleje. Obecnie w Polsce rak żołądka zajmuje pod względem częstości występowania 6. miejsce wśród nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11. u kobiet. Występuje prawie 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (zapadalność odpowiednio 12,3 i 4,4 / 100 000; dane z 2009 r.). Większość zachorowań występuje po 50. rż. [Szczeklik 2012]. Wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia (pismo z dnia 21.03.2013 r., znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0096/W/07488/TC), w roku 2010 rozpoznano 2 968 przypadków raka żołądka, w roku 2011 – 3 272, a w roku 2012 – 3 601. Rozpoznanie dotyczą kodu ICD-10 C16.X (rozpoznanie główne lub współistniejące) w ramach produktów kontraktowych chemioterapii.

Etiologia i patogenez

Zdecydowana większość nowotworów powstaje w zmienionej zapalnie błonie śluzowej. Zapalenie to ma charakter przewlekły i prowadzi – poprzez stopniową destrukcję gruczołów – do zaniku błony śluzowej i rozwoju w nich zmian metaplastycznych. U podłoża tego zapalenia leży szereg czynników (genetyczne, środowiskowe), ale ważną rolę odgrywa zakażenie *Helicobacter pylori*. Proces od zakażenia do powstania inwazyjnego raka trwa ≥ 30 lat. Sekwencja zdarzeń od powierzchownego zapalenia błony śluzowej poprzez zapalenie zanikowe aż do zupełnego zaniku błony śluzowej i metaplazji jelitowej, a następnie dysplazji i w końcu inwazyjnego raka – dotyczy najczęstszej postaci raka żołądka – tzw. raka typu jelitowego (typ I wg Laurenta), zajmującego trzon lub część odźwiernikową żołądka. Rak połączenia przełykowo-żołądkowego tej regule nie podlega i karcinogeneza może się zacząć w błonie śluzowej niezmienionej zapalnie [Szczeklik 2012]

Klasyfikacja

Rak żołądka można podzielić na postać wczesną i zaawansowaną. Rak wczesny zgodnie z definicją Japońskiego Towarzystwa Endoskopii Gastroenterologicznej (JSGE) z 1962 r. to nowotwór inwazyjny, ale ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej, bez względu na obecność przerzutów w węzłach chłonnych okołożołądkowych. Określenie „rak zaawansowany” dotyczy pozostałych guzów, które naciekają co najmniej błonę mięśniową właściwą ściany żołądka [Dąbrowski 2011]

Obraz kliniczny

„Klasyczne” objawy kliniczne raka żołądka:

- 1) brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała i niedożywienie
- 2) wymioty (zwłaszcza w przypadku raka w obwodowej części żołądka)
- 3) dysfagia/odynofagia (zwłaszcza w przypadku raka połączenia przełykowo-żołądkowego)
- 4) stały ból w nadbrzuszu
- 5) czasem wyczuwalny palpacyjnie guz w nadbrzuszu, ponad lewym obojczykiem lub w pępku

występują bardzo późno, już w stadium raka zaawansowanego. Odnosi się wrażenie, że im krótszy wywiad chorobowy, tym bardziej zaawansowany jest nowotwór i gorsze rokowanie. [Szczekliki 2012]

Leczenie i cele leczenia

Podstawowym sposobem leczenia raka żołądka jest usunięcie zmiany. Rak wczesny, z minimalnym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych, jest wskazaniem do leczenia endoskopowego, w pozostałych sytuacjach obowiązuje leczenie chirurgiczne. Chemioterapię stosuje się w zaawansowanym raku żołądka. Może być podawana przed operacją (leczenie neoadiuwantowe), śródoperacyjnie, po leczeniu operacyjnym (leczenie adiuwantowe) lub u chorych niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Do chemioterapeutyków najczęściej stosowanych należą: fluorouracyl, mitomycyna, cisplatyna, docetaksel, oksaliplatyna, epirubicyna i kapecytabina. Schematy wielolekowe mają podobną skuteczność jak pojedyncze leki, ale stosując schematy wielolekowe, uzyskuje się nieco dłuższe przeżycie niż w przypadku pojedynczych leków [Dąbrowski 2011].

Przebieg naturalny i rokowanie

Historia naturalna raka żołądka nie jest do końca poznana. Z obserwacji klinicznych pacjentów z rozpoznaniem, którzy nie zgodzili się na leczenie, wynika, że przejście od fazy wczesnej do zaawansowanej trwa wiele lat, ale u części chorych, zwłaszcza młodych, nowotwór ma przebieg agresywny, choroba trwa krótko. Przeżywalność 5-letnia w raku zaawansowanym wynosi 10-15%, a uwzględniając chorych operowanych z intencją operacji radykalnej – 30% [Szczekliki 2012]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna**2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej**

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych [na podstawie ChPL Teysuno®]

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> • Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140406; • Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 126 szt. (9 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140420; • Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140444; • Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 84 szt. (6 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140468;
Substancja czynna	tegafur+gimeracyl+oteracyl
Droga podania	Doustna (kapsułki)
Mechanizm działania	<p>Teysuno jest doustnym produktem leczniczym pochodnym fluoropirymidyny o działaniu przeciwnowotworowym. Produkt złożony, zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych: tegafuru (substancja metabolizowana po wchłonięciu do 5-FU o działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybozylotransferazy orotanowej [OPRT]) zmniejszający aktywność 5-FU w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit. Proporcje substancji czynnych tegafuru, gimeracylu i oteracylu dobrano w stosunku molarnym 1: 0,4 :1, aby zapewnić optymalną ekspozycję na 5-FU i działanie przeciwnowotworowe i jednocześnie ograniczyć działania toksyczne 5-FU.</p> <p>Tegafur jest prekursorem leku 5-FU o dobrej dostępności biologicznej. Po podaniu doustnym tegafur jest stopniowo przekształcany do 5-FU, głównie w układzie enzymatycznym CYP2A6 w wątrobie. 5-FU jest metabolizowany przez wątrobowy enzym DPD i aktywny w komórkach przez fosforylację do aktywnego metabolitu monofosforanu 5-fluoro-deoksyurydyny (FdUMP). FdUMP i zredukowany kwas foliowy wiążą się z syntazą tymidylową, tworząc potrójny związek kompleksowy hamujący syntezę DNA. Poza tym trifosforan 5-fluorouracydyny (FUTP) zostaje wbudowany do RNA przez co zaburza funkcje RNA.</p> <p>Gimeracyl spowalnia metabolizm 5-FU przez odwracalne i selektywne hamowanie DPD, głównego enzymu rozkładającego 5-FU, co prowadzi do uzyskania większego stężenia 5-FU w osoczu po mniejszej dawce tegafuru.</p> <p>W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że po podaniu doustnym duże stężenia oteracylu są dystrybuowane do tkanek przewodu pokarmowego, natomiast we krwi i tkance nowotworowej stężenia były znacznie mniejsze.</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [na podstawie ChPL Teysuno®]

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14 marca 2011 (we wnioskowanym wskazaniu)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną wynosi 25 mg/m ² pc. (w przeliczeniu na dawkę tegafuru), dwa razy na dobę (rano i wieczorem) w cyklu 21 kolejnych dni leczenia, i 7 kolejnych dni bez leczenia. Cykle leczenia powtarza się co 4 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta ulegnie zmianie o ≥10% w stosunku do wartości stosowanych do obliczeń pc. bez wyraźnego związku z retencją płynów, należy ponownie obliczyć pc. i zmodyfikować dawkę produktu Teysuno. Zalecana dawka cisplatyny w tym schemacie dawkowania wynosi 75 mg/m ² pc. we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Po 6 cyklach leczenia należy odstawić cisplatynę i kontynuować leczenie produktem Teysuno. Jeśli cisplatyna zostanie odstawiona przed 6 cyklami leczenia, produkt Teysuno można kontynuować w monoterapii od chwili spełnienia kryteriów wznowienia leczenia. Podczas leczenia produktem Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną należy ściśle kontrolować stan pacjentów i często wykonywać badania laboratoryjne, w tym badania hematologiczne, czynności wątroby, czynności nerek i stężenia elektrolitów w surowicy. Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpi progresja choroby lub niedopuszczalna toksyczność. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną należy zapoznać się z informacjami na temat nadmiernego nawodnienia dostępnymi w ChPL cisplatyny. Należy przepisać pacjentowi recepty na leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe do stosowania po wyjściu ze szpitala. Szczegółowe informacje na temat obliczania dawek leku oraz modyfikacji dawkowania znajdują się w ChPL Teysuno®
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną (tegafur, gimeracyl i oteracyl) lub którąkolwiek substancję pomocniczą (szczegóły w ChPL Teysuno®). W przeszłości ciężkie i nieoczekiwane reakcje leczenia fluoropirydynami. Rozpoznany niedobór dehydrogenazy dihydropirydynowej (DPD). Ciąża i okres karmienia piersią Ciężka supresja szp ku kostnego (ciężka leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość). Zaawansowane stadium ciężkiej choroby nerek wymagającej dializoterapii. Skojarzone stosowanie produktu Teysuno i innych fluoropirydyn. W ciągu 4 tygodni leczenia inhibitorami DPD (w tym sorywudyną) lub jej analogami chemicznymi, np. brywudyną. Przeciwwskazania do stosowania cisplatyny - patrz ChPL cisplatyny.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek nie jest zarejestrowany w FDA.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, 42 szt., EAN: 8718481140406 – 702,00 PLN Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, 126 szt., EAN: 8718481140420 – 2 106,00 PLN Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, 42 szt., EAN: 8718481140444 – 936,00 PLN Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, 84 szt., EAN: 8718481140468 – 1 872,00 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „zaawansowany rak żołądka u dorosłych”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania, Irlandia	Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland British Society of Gastroenterology British Association of Surgical Oncology, 2011	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. Brak rekomendacji odnośnie stosowania S-1
Stany Zjednoczone	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013	W USA S-1 pozostaje lekiem eksperymentalnym. Rak lokalnie zaawansowany, nieresekcyjny, z nawrotem miejscowym lub z przerzutami: W przypadku stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego $\geq 60\%$ lub ECOG ≤ 2 zaleca się chemioterapię / udział w badaniu klinicznym / BSC W przypadku stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego $< 60\%$ lub ECOG ≥ 3 zaleca się BSC <u>Chemioterapia:</u> Schematy dwulekowe są preferowane u pacjentów z rakiem w zaawansowanym stadium z powodu niższej toksyczności. Schematy trójlekowe powinny być zarezerwowane dla pacjentów w lepszym stanie ogólnym i dostępie do częstego monitorowania toksyczności. Wlew fluorouracylu i kapecytabina mogą być stosowane zamiennie. Cisplatyna i oksaliplatyna mogą być stosowane wymiennie, w zależności od toksyczności. Preferowane schematy: DCF i jego modyfikacje, ECF i jego modyfikacje, fluoropirymidyna i cisplatyna, fluoropirymidyna i oksaliplatyna, fluorouracyl i irynotekan
Kanada (Ontario)	Cancer Care Ontario (CCO), 2010	U pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka (nieresekcyjnym, zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym) zalecane są schematy chemioterapii wielolekowej oparte o związki platyny, które wydłużają przeżycie. Preferowane jest stosowanie kapecytabiny w ramach schematu ECX (epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina) zamiast fluorouracylu w ramach schematu ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) Schemat EOX (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina) stanowi alternatywę dla schematu ECF.
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010	Pacjenci z nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym rakiem żołądka powinni być poddani leczeniu paliatywnemu, w przypadku pojawienia się odpowiedzi, należy poddać pacjenta ponownej ocenie kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Pacjenci z rakiem w IV stopniu zaawansowania powinni być poddani leczeniu paliatywnemu, które wydłuża przeżycie w porównaniu do BSC. Najczęściej stosuje się schematy zawierające związki platyny oraz fluoropirymidynę (kwestia zastosowania schematu trójlekowego pozostaje kontrowersyjna, choć wyniki meta-analizy wskazują iż dodanie antracykliny do związku platyny i fluoropirymidyny lub zastosowanie schematu ECF należą do najbardziej aktywnych i najlepiej tolerowanych schematów) Irynotekan w połączeniu z 5-FU/leukoworyną posiada zbliżoną skuteczność co schemat 5-FU/cisplatyna, stąd może być uwzględniony u niektórych pacjentów Niektóre badania wskazują iż cisplatyna może być zastąpiona oksaliplatyną, a 5-FU kapecytabiną w schematach dwulekowych, przy zachowaniu tej samej skuteczności oraz zapewniając pewne korzyści w zakresie bezpieczeństwa Wyniki ostatniej metaanalizy wskazują, iż kapecytabina stosowana w ramach schematów dwu- i trójlekowych jest skuteczniejsza w stosunku do 5-FU w zakresie wydłużenia OS u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka Pacjenci z nadekspresją HER2 powinni być poddani chemioterapii cisplatyną i fluoropirymidyną w skojarzeniu z trastuzumabem
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO) i Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2011	<ul style="list-style-type: none"> Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z terapią 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami.

	<ul style="list-style-type: none"> Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego (ponadto w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny. Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu 1. linii chorych z guzami wykazującymi nadekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące. Brak informacji o wykorzystaniu S-1 w neresekcyjnym, zaawansowanym raku żołądka (jedynie informacja o stosowaniu S-1 w ramach uzupełniającej CTH)
--	---

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych” w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Monoterapia fluorouracylem lub kapecytabiną, skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu, skojarzenie cisplatyny i kapecytabiny schemat EOX (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina) schemat ECX (epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina) schemat ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl)	Skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu (dość rzadko stosowane)	Brak informacji	Schemat EOX (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina)	Skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX) [Zalecenia PUO 2011]

Poniżej zamieszczono tabelę zawierającą zestawienie leków stosowanych w rozpoznaniu „nowotwór złośliwy żołądka” w ramach chemioterapii. Wszystkie leki wydawane są pacjentom bezpłatnie (poziom odpłatności: bezpłatne), a dopłata świadczeniobiorcy wynosi 0 zł.

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [wg Obwieszczenia MZ z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finans.	Wskaz. objęte refund.*
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Acidum levofolicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990648818	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	56,16	59,53	59,53	Leczenie cytotoksyczne, w skojarzeniu z FU
	Levofolic, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 9 ml	5909990648825		126,36	133,94	133,94	
capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	1006.0, Capecitabinum	267,79	283,86	283,86	C.5
	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990893515		1 776,33	1 882,91	1 882,91	
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,90	20,03	16,60	C.6
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,90	44,41	44,41	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	108,18	108,18	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	204,92	199,24	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270,00	286,20	286,20	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990450015		22,68	24,04	16,60	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990450022		58,32	61,82	49,81	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. a 45 ml	5909990450039		168,48	178,59	149,43	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753		194,40	206,06	199,24	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760		270,00	286,20	286,20	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,81	49,81	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,90	131,33	131,33	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990787371		172,80	183,17	149,43	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990787388		19,44	20,61	16,60	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990787395		43,20	45,79	45,79	
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401	216,00	228,96	199,24			

Leczenie, w skojarzeniu z cisplatiną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418		24,84	26,33	16,60	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425		41,91	44,42	44,42	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432		102,29	108,43	108,43	
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	C.11
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,60	22,90	22,90	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837		37,80	40,07	40,07	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600		8,64	9,16	9,16	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631		34,56	36,63	36,63	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648		67,50	71,55	71,55	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,16	9,16	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,63	36,63	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	70,98	70,98	
Cyklofosfamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	C.13
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	58,26	58,26	
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	164,34	C.16
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	328,67	328,67	
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	C.19
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994		857,84	909,31	909,31	
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007		2 247,70	2 382,56	2 382,56	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006		246,02	260,78	260,78	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020		997,27	1 057,11	1 057,11	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280		1 053,97	1 117,21	1 117,21	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 1 ml	5909990994557		64,80	68,69	68,69	

Leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

	infuzji, 20 mg/ml						
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564		263,87	279,70	279,70
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601		496,07	525,83	525,83
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466		64,80	68,69	68,69
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990786473		259,20	274,75	274,75
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990786480		486,00	515,16	515,16
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688		70,92	75,18	75,18
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695		283,69	300,71	300,71
	Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. a 0,5 ml (+ rozp.1,5 ml)	5909990863662		97,98	103,86	103,86
	Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml (+1fiol. rozp. a 6 ml)	5909990863679		538,92	571,26	571,26
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	38,92	38,92
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,59	9,16
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. liof.	5909990235711		36,72	38,92	38,92
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,50	9,16
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,80	40,07	40,07
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,50	9,16
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,63	36,63
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,55	9,16
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,20	45,79	45,79
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,40	91,58	91,58
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,80	183,17	183,16
							C.20

	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09	17,06	9,16	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443		30,24	32,05	18,32	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,21	41,21	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481		103,68	109,90	109,90	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535		138,24	146,53	146,53	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393		36,73	38,93	38,93	
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990838103		24,06	25,50	9,16	
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.	5909990838134		95,25	100,97	45,79	
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,36	38,40	C.23.
	BIOEPICYNA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909991114213		169,56	179,73	179,73	
	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991114312		30,78	32,63	32,63	
	BIOEPICYNA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991114329		141,48	149,97	149,97	
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864		86,40	91,58	91,58	
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871		334,80	354,89	354,89	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497		43,20	45,79	38,40	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990661503		64,80	68,69	68,69	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527		97,20	103,03	103,03	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534		189,00	200,34	200,34	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990661541		378,00	400,68	400,68	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991104313		41,19	43,66	38,40	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991104320		205,95	218,31	192,02	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909991104337		410,40	435,02	384,04	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909991104344		810,00	858,60	768,08	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373		31,32	33,20	33,20	

Leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397		96,12	101,89	101,89	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403		367,20	389,23	389,23	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990645275		33,67	35,69	35,69	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990645299		181,15	192,02	192,02	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990645305		199,15	211,10	211,10	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990645312		370,83	393,08	393,08	
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	5909990752416		32,40	34,34	34,34	
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990752515		138,24	146,53	146,53	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,60	22,90	22,90	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,20	45,79	45,79	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,40	91,58	91,58	
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,70	76,70	C.26.
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633		14,57	15,44	15,44	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657		18,21	19,30	19,30	
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990477913		14,57	15,44	15,44	
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990477814		7,56	8,01	7,72	
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990478019		72,85	77,22	77,22	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,53	3,74	3,74	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,34	7,78	7,72	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,15	15,00	15,00	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		70,25	74,47	74,47	
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	C.31.

	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	230,68	230,68	
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1 965,96	2 083,92	2 083,92	C.35.
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176		237,39	251,63	251,63	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183		651,02	690,08	690,08	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059		20,44	21,67	21,67	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066		47,19	50,02	50,02	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869		34,56	36,63	36,63	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876		64,80	68,69	68,69	
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990726943		21,06	22,32	22,32	
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990726950		48,60	51,52	51,52	
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990796946		145,80	154,55	154,55	
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796953		248,40	263,30	263,30	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990766482		37,80	40,07	40,07	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990766499		75,60	80,14	80,14	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990766505		189,00	200,34	200,34	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990871056		36,18	38,35	38,35	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990871087		81,00	85,86	85,86	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol a 7,5 ml	5909990871124		129,60	137,38	137,38	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990871155		253,80	269,03	269,03	
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol a 25 ml	5909990871162	426,60	452,20	452,20			
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.	5909991094416	1026.0, analogi somatostatyny	2 703,73	2 865,95	2 865,95	C.37.
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.	5909991094515		3 604,62	3 820,90	3 820,90	
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz a 0,5 ml	5909991094614		4 514,86	4 785,75	4 785,75	
	SOMATULINE PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol.s.subs. (+zest.)	5909990420711		2 148,12	2 277,01	2 277,01	

Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,60	66,36	64,11	C.42.
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217		120,96	128,22	128,22	
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	37,80	40,07	40,07	C.45.
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042913		48,60	51,52	51,52	
	Sandostatin LAR, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513		5 241,24	5 555,71	5 555,71	
	Sandostatin LAR, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612		3 763,04	3 988,82	3 988,82	
	Sandostatin LAR, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711		2 306,88	2 445,29	2 445,29	
Oxaliplatinum	Oksaliplatyna medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml (50mg)	5909990018369	1031.0, Oxaliplatinum	45,54	48,27	48,27	C.46.
	Oksaliplatyna medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml (100mg)	5909990018376		91,09	96,56	96,56	
	Oksaliplatyna medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 0,15 g	5909990080656		136,63	144,83	144,81	
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990641437		43,20	45,79	45,79	
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990641444		86,40	91,58	91,58	
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990686179		162,00	171,72	171,72	
	OXALIPLATIN KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990798247		43,20	45,79	45,79	
	OXALIPLATIN KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990798254		86,40	91,58	91,58	
	OXALIPLATIN KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827381		162,00	171,72	171,72	
	OXALIPLATIN KABI, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml (50mg)	5909990859146		40,50	42,93	42,93	
	OXALIPLATIN KABI, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml (100mg)	5909990859153		81,00	85,86	85,86	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990084852		43,20	45,79	45,79	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990084869		81,00	85,86	85,86	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990683291		151,20	160,27	160,27	
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50mg)	5909990018345		194,40	206,06	48,27	
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml (100mg)	5909990018352		378,00	400,68	96,54	

	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150mg)	5909990081424		540,00	572,40	144,81	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151		43,74	46,36	46,36	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168		81,00	85,86	85,86	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206		154,44	163,71	163,71	
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	228,96	228,96	C.60.
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,76	27,76	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	133,25	133,25	
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,20	274,75	274,75	
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	740,84	785,29	785,28	C.63.
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	3 704,17	3 926,42	3 926,42	
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	185,07	185,07	
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	277,59	277,59	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,20	789,91	785,28	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1 490,40	1 579,82	1 579,82	
	Vinorelbine Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990731374	1042.1, Vinorelbinum inj	1 058,40	1 121,90	1 121,90	
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 1 ml	5909990573172	1042.1, Vinorelbinum inj	64,80	68,69	68,69	
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990573189	1042.1, Vinorelbinum inj	291,60	309,10	309,10	

*kolejny numer załącznika w Wykazie, określający zakres wskazań wg ICD-10

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla tegafuru/gimeracylu/oteracylu w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w analizie wnioskodawcy wskazano dwa dwulekowe schematy chemioterapii. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną	schemat, który mógłby być zastąpiony przez lek wnioskowany (w skojarzeniu z cisplatyną) - na podstawie Wytycznych CCO, ESMO, NCCN, PUO, AUGIS/BSC/BASO	W świetle opinii ekspertów klinicznych oraz wytycznych klinicznych wybór jest zasadny
kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną	schemat, który mógłby być zastąpiony przez lek wnioskowany (w skojarzeniu z cisplatyną) - na podstawie Wytycznych CCO, ESMO, NCCN, PUO, AUGIS/BSC/BASO	W świetle opinii ekspertów klinicznych oraz wytycznych klinicznych wybór jest zasadny

Oprócz opcji wskazanych przez wnioskodawcę, jako komparatory dla przedmiotowej technologii, ekspert kliniczny w opinii dla AOTM wymienił inne stosowane we wnioskowanym wskazaniu tj. monoterapię FU, monoterapię kapecytabiną oraz schematy EOX, ECX i ECF, wskazując jednocześnie, iż to kombinacja FU i cisplatyny mogłaby być prawdopodobnie zastąpiona przez tegafur+gimeracyl+oteracyl.

W świetle opinii eksperta klinicznego oraz informacji z wytycznych klinicznych, należałoby rozważyć uwzględnienie jako komparatorów również pozostałych opcji terapeutycznych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych, autorzy odnaleźli 1 przegląd systematyczny z metaanalizą spełniający warunki kwalifikacji do analizy klinicznej (Huang 2011).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo Teysuno w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, w porównaniu z dowolnym komparatorem. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach Pubmed, Embase, Cochrane Library. Nie zastosowano filtrów językowych. Nie odnaleziono innych przeglądów systematycznych.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną Teysuno® w leczeniu, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Huang 2011 (przegląd uwzględniony w analizie klinicznej wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartej o S-1 w porównaniu do terapii opartej o fluorouracyl w zaawansowanym raku żołądka Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1966-2009	Populacja: pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka Interwencja: terapia oparta o S-1 Komparatory: terapia oparta o fluorouracyl Punkty końcowe: OS, ORR, AEs Metodyka: prospektywne RCT fazy II i III	Włączone badania: 4 RCT (1 pełny tekst, 3 abstrakty) Kluczowe wyniki: Metaanaliza wykazała istotną statystycznie przewagę schematu chemioterapii zawierającego S-1 w porównaniu do schematu opartego o fluorouracyl pod względem przeżycia całkowitego (HR=0,87; 95%CI: 0,79; 0,96; 3 RCT). Wyniki analizy wskazały brak różnicy w odsetku odpowiedzi na leczenie pomiędzy dwoma schematami leczenia (OR=0,94; 95%CI: 0,65; 1,36, 2 RCT). Metaanaliza nie wykazała także istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma schematami w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. takich jak: anemia., leukopenia, biegunka, nudności, zapalenia jamy ustnej oraz zgonów związanych z przyjmowanym leczeniem. W schemacie chemioterapii opartym o S-1 rzadziej występowała neutropenia stopnia 3. lub 4. (OR=0,37; 95%CI: 0,29; 0,48, 3 RCT). Wnioski autorów przeglądu: Metaanaliza wykazała, iż terapia oparta o S-1 w porównaniu do terapii opartej o fluorouracyl, wydłuża przeżycie całkowite. Terapie cechuje się porównywalną częstością odpowiedzi na leczenie oraz zbliżonym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka

Dwa włączone badania porównujące S-1 z fluorouracylem, stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną, były dostępne jedynie w postaci abstraktów.

Należy mieć na uwadze, iż do przeglądu włączono 2 badania porównujące S-1 z fluorouracylem, stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną oraz 2 badania porównujące monoterapię S-1 (terapia niezgodna z wnioskiem refundacyjnym) z fluorouracylem. Stąd wnioski jakie płyną z przeglądu nie powinny być bezpośrednio odnoszone do analizowanego tutaj świadczenia (terapia skojarzona S-1 + cisplatyna).

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do przedmiotu analizy. Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia oraz uwzględnione bazy danych (Medline, Embase, Cochrane Library).

Data wyszukiwania wykonanego przez autorów to 31.01.2012 r., w opinii Agencji należało zaktualizować wyszukiwanie, aby było aktualne na dzień składania wniosku.

Szukano artykułów w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim. Analityk AOTM nie wykrył błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Agencja nie zidentyfikowała publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Strategii wyszukiwania wnioskodawcy uznano za bardzo czułą, jednak z uwagi na odległą datę ostatniego wyszukiwania (31.01.2012), analityk AOTM przygotował własną, aktualizującą strategię kontrolną, modyfikując nieznacznie strategię wnioskodawcy (zał. 5). Strategia AOTM generowała 514 rekordów (po usunięciu duplikatów). Ostatecznie, po zapoznaniu się z abstraktami i pełnymi tekstami publikacji, włączono 14 publikacji do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (patrz rozdział 3.3.4).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy na zaawansowanego raka żołądka	Nie określono	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz ChPL Teysuno®
Interwencja	preparat złożony zawierający tegafur+gimeracyl+oteracyl (S-1) w skojarzeniu z cisplatiną	Nie określono	Zgodnie z ChPL Teysuno®
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatiną, kapecytabina w skojarzeniu z cisplatiną 	Nie określono	Prawidłowo dobrane, zgodnie z wytycznymi i opiniami eksperta klinicznego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie ogólne (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek odpowiedzi (ORR), oceniany wg kryteriów RECIST, czas do progresji choroby (TTP), czas do niepowodzenia leczenia (TTF), działania niepożądane, jakość życia 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia,	Prawidłowo dobrane, klinicznie istotne punkty końcowe powszechnie analizowane w badaniach onkologicznych
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych obserwacyjne z grupą kontrolną (z uwagi na małą liczbę badań randomizowanych, badania obserwacyjne będą stanowiły źródło informacji uzupełniających) 	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe, 	W aspekcie oceny skuteczności prawidłowo dobrane typy badań, w aspekcie oceny bezpieczeństwa należałoby rozważyć uwzględnienie badań bez grupy kontrolnej
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w formie pełnotekstowej, publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. 	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), raporty badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów	Prawidłowo dobrane

		konferencyjnych lub listów do redakcji.
--	--	---

Stwierdzono adekwatność „pytania klinicznego” (PICO) do przedmiotu wniosku i wynikającego z niego celu analizy. Kryteria włączenia nie były nadmiernie zawężone/poszerzone w stosunku do celu przeglądu/przedmiotu wniosku.

Zastosowane definicje były precyzyjne, a ich interpretacja jednoznaczna. Zastosowane kryteria pozwalały na jednoznaczną kwalifikację badań jako spełniających, albo niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmował badania umożliwiające ocenę zarówno skuteczności klinicznej, jak i skuteczności praktycznej. Zastosowane kryteria włączenia nie wykluczały badań o najwyższej jakości. W aspekcie oceny bezpieczeństwa należałoby rozważyć uwzględnienie dodatkowych badań, bez grupy kontrolnej.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące S-1 w skojarzeniu z cisplatyną z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną (FLAGS, opisane w publikacji Ajani 2010) oraz jedno badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (Mi Seol 2009) porównujące S-1 w skojarzeniu z cisplatyną z kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badania FLAGS, a jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badanie Mi Seol 2009.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
FLAGS Ajani 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Taiho Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe (146) - dwuramiennie - otwarte - kontrolowane - z randomizacją - non-inferiority (pierwotne założenie – superiority) - okres trwania badania: mediana 18,3 mies. (12,1; 31,8). - utrata pacjentów z leczenia: 1,1% S-1 i cisplatyna, 3,4% fluorouracyl i cisplatyna 	<ul style="list-style-type: none"> • S-1 (tegafur+gimeracyl+oteracyl) 50 mg/m² dziennie przez 21 dni oraz cisplatyna 75 mg/m² 1 x na cykl cykle co 28 dni (N=521) • fluorouracyl 1000 mg/m²/dobę przez 5 dni oraz cisplatyna 100 mg/m² 1 x na cykl cykle co 28 dni (N=508) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku powyżej 18 lat, u których nie była wcześniej stosowana chemioterapia; histologicznie potwierdzony nieoperacyjny, lokalnie zaawansowany lub z przerzutami rak żołądka lub rak połączenia przełykowo-żołądkowego; obecność zmian mierzalnych; pacjenci którzy mogą przyjmować leki drogą doustną; stan ogólny określony na 0 lub 1 stopień według skali ECOG; prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego w momencie randomizacji; inne standardowe kryteria włączenia</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> ciężkie choroby towarzyszące, które mogłyby kolidować z protokołem leczenia lub zgodnością protokołu; inne standardowe kryteria wykluczenia</p> <p><u>Liczebność grup:</u> S-1+cisplatyna – 527 (zrandomizowano) FU+cisplatyna – 526 (zrandomizowano)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie ogólne (OS - ang. <i>overall survival</i>)</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią (ORR – ang. <i>overall response rate</i>) wg kryteriów RECIST; czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR – ang. <i>duration of response</i>); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – ang. <i>progression-free survival</i>); czas do niepowodzenia terapii (TTF – ang. <i>time to treatment failure</i>); ocena bezpieczeństwa</p>
Mi Seol 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne kohortowe badanie z równoczesną grupą kontrolną (badanie obserwacyjne) - badanie równoległe - typ analizy: bd - okres trwania badania: mediana 18,9 mies. (IQR: 	<ul style="list-style-type: none"> • S-1 50 mg do 60 mg 2x na dobę w zależności od masy ciała przez 14 dni, cisplatyna-na 70 mg/m² 1 raz na cykl, cykle co 21 dni (N=32) • kapecytabina 1250 mg/m² 2x na dobę, cisplatyna 70 mg/m² 1 raz na cykl, cykle co 21 dni (N=40) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku powyżej 70 roku życia; pacjenci, u których nie była wcześniej stosowana chemioterapia poza chemioterapią pooperacyjną chemioterapią adiuwantową, która została podana co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; histologicznie potwierdzony zaawansowany rak</p>	<p>przeżycie ogólne (OS - ang. <i>overall survival</i>); obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST; czas do progresji choroby (TTP- ang. <i>time to progression</i>); ocena bezpieczeństwa</p>

	2;31) w grupie leczonych S-1, 19,2 mies. (IQR: 2; 38) w grupie leczonych kapecytabiną - utrata pacjentów z leczenia: bd		żołądka, przerzutowy rak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; obecność przynajmniej jednej mierzalnej zmiany nowotworowej; stan ogólny określony na 0, 1 lub 2 stopień według skali ECOG; prawidłowa czynność organów wewnętrznych; przewidywana długość życia \geq 3 miesiące <u>Kryteria wyłączenia:</u> występująca wcześniej neuropatia obwodowa; występujący wcześniej lub równoległe inny nowotwór złośliwy, przerzuty do mózgu; aktywne zakażenie z jednoczesnym leczeniem, które wpływa na ocenę wyników badania	
--	--	--	---	--

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie z randomizacją FLAGS charakteryzowało się umiarkowaną jakością ocenianą wg skali Jadad (2 na 5 pkt.) co nie wynikało z błędów metodycznych badania, ale z braku opisu metody randomizacji oraz braku zaślepienia prób. Badanie pierwotnie zaplanowano i przeprowadzono jako badanie wykazujące przewagę w skuteczności terapii w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej (ang. *superiority*). Po zakończeniu badania uznano za zasadne zmianę typu badania na wskazujące na brak różnic z porównywaną technologią (ang. *non-inferiority*). Analizę wyników prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali zaplanowaną interwencję (FAS – ang. *full analysis set*). Do analizy tej włączono 1029 (99,7%) zrandomizowanych pacjentów: 521 (98,9%) w ramieniu otrzymujących S-1 w skojarzeniu z cisplatyną i 508 (96,6%) w ramieniu z fluorouracyłem w skojarzeniu z cisplatyną. Częstość występowania naruszeń protokołu badania pomiędzy grupami wyniosła 4,4% u pacjentów otrzymujących S-1 i cisplatynę w porównaniu do 6,3% u pacjentów otrzymujących fluorouracyl i cisplatynę.

Do analizy włączono również retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (Mi Seol 2009). Badania obserwacyjne oceniono wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych, uwzględniającej sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych, występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych.

Włączone badanie charakteryzowało się umiarkowaną oceną wg skali NOS i otrzymało 6 punktów (na 9 możliwych). Obniżenie punktacji wynikało z niereprezentatywności populacji włączonej do badania pod względem wieku. Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia, która to grupa wiekowa stanowi około 47% populacji chorych na raka żołądka. Ponadto w opisie badania brak jest informacji dotyczących sposobu obiektywnej oceny punktów końcowych. Ze względu na retrospektywny charakter badania niemożliwa była utrata pacjentów w czasie obserwacji. Uznano więc za zasadne nieprzyznanie punktu za część kwestionariusza dotyczącą odsetka populacji, u której oceniane były efekty zdrowotne.

Nieścisłości w publikacji Mi Seol 2009 zidentyfikowane przez analityka:

- różnice w OS dla schematu KAP+CIS, w tekście publikacji podano 2 różne wartości: 10,2 i 10,8 mies.
- kalkulacje liczby pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy na podstawie danych procentowych zaczerpniętych z publikacji nie dają wyników w postaci liczb całkowitych

W związku z trudnością w kalkulacji liczby pacjentów, u których występuje dany punkt końcowy (publikacja zawiera wyłącznie odsetki, na podstawie których nie otrzymujemy liczb całkowitych), niemożliwa była weryfikacja niektórych wyników dot. OR i przedziałów ufności.

Warty podkreślenia jest fakt, iż populacja w badaniu Mi Seol 2009 była azjatycka (badanie prowadzone w Korei Południowej), co może uniemożliwiać przełożenie wyników tego badania na populację europejską.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki badań (liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za

pomocą testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*,) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*) oraz liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia (NNT – ang. *number needed to treat*). W odniesieniu do zmiennych typu *time to event* w analizie skuteczności przedstawiono wyniki opublikowane w postaci hazardu względnego (HR – ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności, oszacowanego z zastosowaniem testu log-rank.

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy

- mała liczba badań klinicznych z randomizacją dotyczących S-1 w skojarzeniu z cisplatyną, spełniających warunki kwalifikacji do raportu. Do przeglądu włączono tylko jedno badanie RCT (FLAGS) porównujące skuteczność S-1 i cisplatyny z fluorouracylem i cisplatyną.
- brak randomizowanych badań klinicznych porównujących terapię S-1 w skojarzeniu z cisplatyną z drugim komparatorem - kapecytabiną stosowaną w skojarzeniu z cisplatyną (przeгляд rejestrów badań klinicznych wykazał, że takie badanie jest planowane). Z tego też względu do przeglądu włączono badanie z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji – badanie obserwacyjne Mi Seol 2009
- niewielka populacja pacjentów zakwalifikowanych do badania opisanego w publikacji Mi Seol 2009, do którego włączono łącznie 72 chorych.
- różnice pod względem dawkowania leków oraz długości cykli chemioterapii w obu badaniach: w badaniu FLAGS dawka S-1 i cisplatyny oraz rytm podawania leków był zgodny z ChPL Teysuno®, natomiast w badaniu Mi Seol 2009 zastosowano dwie stałe dawki S-1 w zależności od powierzchni ciała pacjentów (50 mg lub 60 mg dwa razy dziennie), podczas gdy wg ChPL Teysuno® zalecane jest indywidualne dobranie dawki dla pacjenta w zależności od powierzchni ciała. Zmiana dawkowania dotyczyła także cisplatyny, którą podawano w dawce 70 mg/m² zamiast 75 mg/m². Ponadto w badaniu zastosowano 21 dniowy cykl chemioterapii (14 dni przyjmowania S-1 dwa razy dziennie a następnie 7 dni przerwy) zamiast zalecanego 28 dniowego cyklu (21 dni terapii S-1 i 7 dni przerwy). Zastosowana w badaniu zmiana dawki i rytmu podawania S-1 nie jest uzasadniona ChPL Teysuno®, wg którego nie zaleca się zmiany standardowego schematu leczenia i dawkowania u osób starszych. Ponadto w badaniu Mi Seol 2009 w grupie kontrolnej pacjenci otrzymali także wyższą dawkę kapecytabiny, niż zalecana we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka żołądka (1250 mg/m² zamiast 1000 mg/m²) w ChPL Xeloda®.

Błędy w ekstrakcji i obliczeniach w AW zidentyfikowane przez analityka Agencji:

- Str. 45 Analizy Klinicznej Wnioskodawcy (AKW): Wątpliwości budzi informacja dotycząca badania Mi Seol 2009 „Mediana okresu obserwacji wyniosła 18,9 miesiące (IQR: 2; 31) i 19,2 miesiące (IQR: 2; 38) odpowiednio w grupie z S-1 i w grupie z kapecytabiną, i nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami ($p=0,343$)”. Tymczasem w publikacji wartości rozstępów kwartylowych (IQR) odnoszą się do mediany przeżycia całkowitego, a nie mediany okresu obserwacji.
- Str. 46 AKW: liczby pacjentów podane w tabeli 13. dla punktu końcowego „12-mies. OS” nie odpowiadają odsetkowi pacjentów. Wg obliczeń analityka w grupie S-1 powinno znaleźć się 13 pacjentów (zamiast 11), a w grupie kapecytabiny 19 (zamiast 16).
- Str. 47 AKW: Różnica w wartościach przedziału ufności dla punktu końcowego „Obiektywna odpowiedź na leczenie” podanych w tekście (95%CI: 0,45; 1,22) i tabeli 14. (95% CI: 0,22; 1,43). Po weryfikacji obliczeń przez analityka Agencji, stwierdzono, iż prawidłową wartością jest wartość w tabeli
- W AKW nie podano wartości mediany przeżycia całkowitego z badania Mi Seol 2009

Reasumując, jakościowa synteza wyników dokonana w analizie wnioskodawcy była czytelna i przejrzysta, jednakże zidentyfikowano drobne błędy obliczeniowe, które nieznacznie obniżają jej wiarygodność.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna: S-1+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyna

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), czasu trwania odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) w badaniu FLAGS (Ajani 2010)

Punkt końcowy	Mediana [mies.] (95% CI)		HR (95% CI)	p
	S-1 + CIS	FU + CIS		
OS	8,6 (7,9; 9,5)	7,9 (7,25; 8,5)	0,92 (0,80; 1,05)	0,20
Czas trwania odpowiedzi	6,5 (bd)	5,8 (bd)	0,77 (0,57; 1,03)	0,08
PFS	4,8 (4,0; 5,5)	5,5 (4,4; 5,8)	0,99 (0,86; 1,14)	0,92
TTF	3,8 (bd)	3,8 (bd)	0,87 (0,77; 0,99)	0,03

Skróty: S-1 – tegafur+gimeracyl+oteracyl; CIS – cisplatyna, FU – fluorouracyl

W wyniku stosowania S-1 i cisplatyny zaobserwowano:

- brak istotnej statystycznie różnicy w **ryzyku zgonu** z jakiegokolwiek powodu w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,92; 95%CI: 0,80; 1,05),
- podobny **czas trwania odpowiedzi na leczenie** pomiędzy analizowanymi grupami, który wyniósł 6,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących schemat z S-1 w porównaniu do 5,8 miesięcy w grupie kontrolnej (HR=0,77; 95%CI: 0,57; 1,03),
- brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia **progresji choroby** pomiędzy analizowanymi grupami (HR=0,99; 95%CI: 0,86; 1,14),
- istotne statystycznie zmniejszenie **ryzyka wystąpienia niepowodzenia terapii** o 13% w porównaniu do terapii fluorouracylem i cisplatyną (HR=0,87; 95%CI: 0,77; 0,99).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do odsetka ogólnej odpowiedzi (ORR) w badaniu FLAGS (Ajani 2010)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	p
	S-1+CIS	FU+CIS		
ORR*	117/402 (29,1)	123/385 (31,9)	0,87 (0,65; 1,18)	0,39

*ORR obejmowała odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*) lub częściową (PR – ang. *partial response*) ocenianych według kryteriów RECISTW wyniku stosowania S-1 i cisplatyny zaobserwowano brak istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia **odpowiedzi na leczenie** w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=0,87; 95%CI: 0,65; 1,18).**Skuteczność praktyczna: S-1+cisplatyna vs kapecytabina+cisplatyna****Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), czasu do progresji choroby (TTP) w badaniu Mi Seol 2009**

Punkt końcowy	Mediana [mies.]		HR (95% CI)	p
	S-1+CIS	KAP+CIS		
OS	9,6	10,2*	-	0,343
TTP	5,4	5,9	-	0,640

Skróty: S-1 – tegafur+gimeracyl+oteracyl; CIS – cisplatyna, KAP – kapecytabina

*w publikacji podana jest również wartość 10,8

W wyniku stosowania S-1 i cisplatyny zaobserwowano:

- brak istotnej statystycznie różnicy w medianie **przeżycia całkowitego** w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,343)
- brak istotnej statystycznie różnicy w **czasie do progresji choroby** w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,64)

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do przeżycia całkowitego w okresach: 12- i 24-mies. oraz odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie w badaniu Mi Seol 2009

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	p
	S-1+CIS	KAP+CIS		
OS 12-mies.	13/32 (41,6)	19/40 (47,3)	0,73 (0,26; 2,04)	0,55

OS 24-mies.	2/32 (7)	3/40 (8)	0,80 (0,12; 5,17)	0,81
Zgony	27/32 (84,4)	33/40 (82,5)	1,15 (0,33; 4,02)	0,83
obiektywna odpowiedź na leczenie*	13/32 (40,6)	22/40 (55,0)	0,56 (0,22; 1,43)	0,23

Skróty: S-1 – tegafur+gimeracyl+oteracyl; CIS – cisplatyna, KAP – kapecytabina.

Wyniki w postaci liczby pacjentów obliczono na podstawie wartości procentowych podanych w publikacji, wyniki w postaci OR zaczerpnięto z AW

* obiektywna odpowiedź na leczenie obejmowała odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete response*), częściową (PR – ang. *partial response*) lub stabilną chorobą (SD – ang. *stable disease*) ocenianych według kryteriów RECIST

W wyniku stosowania S-1 i cisplatyny zaobserwowano:

- brak istotnej statystycznie różnicy w szansie zgonu zarówno po 12 miesiącach obserwacji (OR=0,73; 95%CI: 0,26; 2,04) jak i po 24 miesiącach (OR=0,80; 95%CI: 0,12; 5,17), oraz szansie zgonu w czasie trwania całego badania (OR=1,15; 95%CI: 0,33; 4,02),
- brak istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie względem grupy kontrolnej (OR=0,56; 95%CI: 0,22; 1,43).

Wśród pacjentów przyjmujących S-1 i cisplatynę nie odnotowano kompletnej odpowiedzi na leczenie, natomiast u 31% stwierdzono odpowiedź częściową, a u 10% stabilizację choroby. W grupie pacjentów otrzymujących kapecytabinę i cisplatynę również nie stwierdzono przypadków całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź częściową w tej grupie odnotowano u 45% natomiast stabilizację choroby u 10% pacjentów. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Na podstawie badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy można stwierdzić, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną ma podobną skuteczność (hipoteza badawczą była równoważność terapii – „non-inferiority”) jak terapia fluorouracylem i cisplatyną (badanie z randomizacją). W związku z tym, analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL Teysuno®

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną opracowano głównie na podstawie danych z badań klinicznych obejmujących 593 pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, którzy otrzymywali ten schemat leczenia. Istnieje również doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu i zastosowaniu u ponad 866 000 pacjentów (głównie z Japonii).

W grupie 593 pacjentów leczonych Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną ciężkie działania niepożądane (3. lub wyższy stopień nasilenia i częstość występowania co najmniej 10%) najczęściej obejmowały neutropenię, niedokrwistość i uczucie zmęczenia.

Doświadczenie w grupie chorych na raka żołądka po wprowadzeniu do obrotu

Profil bezpieczeństwa produktu Teysuno w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego oceniano w Japonii w grupie 4 177 pacjentów leczonych Teysuno z powodu zaawansowanego raka żołądka, w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu do obrotu. Uzyskano wyniki zbliżone do poprzednich badań sprzed rejestracji leku: główne działania niepożądane obejmowały leukopenię, jadłowstręt i nudności lub wymioty.

Informacje z analizy wnioskodawcy

Autorzy analizy zestawili wyniki analizy bezpieczeństwa S-1 stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do fluorouracylu i kapecytabiny, stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną. Wyniki odnoszące się do ciężkich zdarzeń niepożądanych, liczby pacjentów wycofanych z powodu toksyczności terapii, liczbą zgonów związanych z toksycznością oraz liczbą pacjentów, którzy odmówili uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności przedstawiono w Tab. 16. Działania niepożądane występujące w poszczególnych układach lub organach przedstawiono w Tab. 17.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego pochodzą z badania FLAGS (bez wyróżnienia konkretnego rodzaju zaburzeń ani ich nasilenia). Odsetek pacjentów, którzy zgłaszali przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane był istotnie niższy w grupie z S-1. Szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych była także istotnie niższa w trakcie leczenia S-1 i cisplatyną.

Pacjenci wycofani z powodu toksyczności terapii

Leczenie S-1 i cisplatyną wiązało się z mniejszym odsetkiem pacjentów wycofanych z powodu toksyczności w porównaniu do grupy leczonych kapecytabiną, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ryzyko wycofania pacjentów z badania z powodu toksyczności była podobna w obu grupach.

Zgony związane z toksycznością

W badaniu Mi Seol 2009 nie odnotowano przypadków zgonów z powodu toksyczności zarówno w grupie z S-1 jak i z kapecytabiną. W badaniu FLAGS w grupie leczonych S-1 i cisplatyną stwierdzono statystycznie istotną różnicę pod względem odsetka zgonów w porównaniu do grupy otrzymującej fluorouracyl i cisplatynę. Przyjmowanie S-1 i cisplatyny wiązało się ze zmniejszeniem szansy zgonu z powodu toksyczności do poziomu 49% szansy wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej (95%CI: 0,25; 0,98), z różnicą ryzyka wynoszącą 2% (95%CI: -0,047; -0,001, Tab. 16).

Odmowa uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności

Odsetek pacjentów rezygnujących z uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności terapii był podobny zarówno w grupie z S-1 jak i z kapecytabiną. Również szansa rezygnacji pacjentów z uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności nie różniła się między grupami.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia związane z toksycznością terapii [na podstawie tabel 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 i 22 AK Wnioskodawcy oraz publikacji]

Punkt końcowy	Badanie	Grupa eksp. S-1+CIS n/N %	Grupa kontrolna* n/N %	p	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	FLAGS	107/521 20,5	151/508 29,7	<0,001	0,61 (0,46; 0,81)	<0,001	-0,09 (-0,014; -0,04)	<0,001	11,1 (7,1; 25,0)
Pacjenci wycofani z powodu toksyczności terapii	Mi Seol 2009	5/32 15,6	8/40 20,0	0,762	0,74 (0,22; 2,53)	0,63	-	-	-
Zgony związane z toksycznością	FLAGS	13/521 2,5	25/508 4,9	0,041	0,49 (0,25; 0,98)	0,04	-0,02 (-0,047; -0,001)	0,04	41,22 (21,1; 855,6)
Odmowa uczestnictwa w badaniu z powodu toksyczności	Mi Seol 2009	2/32 6,3	3/40 7,5	1,000	0,82 (0,13; 5,24)	0,84	-	-	-

*w badaniu FLAGS w grupie kontrolnej podawano FU+CIS, w badaniu Mi Seol 2009 KAP+CIS

Działania niepożądane wszystkich stopni

Poniżej przedstawiono analizę wnioskodawcy dotyczącą działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia, odnoszącą się do zaburzeń występujących w poszczególnych układach lub organach. Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono zbiorczo w Tabeli 17.

Krew i układ chłonny

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupą stosującą S-1 i cisplatyną a grupą kontrolną zaobserwowano dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- neutropenia - szansa wystąpienia w grupie leczonych S-1 i cisplatyną stanowiła 33% szansy wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej stosującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,24; 0,43),
- trombocytopenia - przyjmowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z prawie dwukrotnie niższą szansą wystąpienia zdarzenia w porównaniu do fluorouracylu i cisplatyny (OR=0,57; 95%CI: 0,44; 0,73),

- gorączka neutropeniczna – szansa wystąpienia zdarzenia stanowiła 31% szansy wystąpienia zdarzenia w grupie stosujących fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,20; 0,50).
- nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w szansie wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej.

Ponadto w badaniu FLAGS zawarto informację o zgonach związanych z mielosupresją wynikającą z toksyczności terapii. W grupie leczonych S-1 i cisplatyną stwierdzono istotnie statystycznie mniejszy odsetek zgonów z powodu zahamowania czynności szpiku kostnego w porównaniu do grupy z fluorouracylem (1% vs 3%, $p=0,001$). Szansa wystąpienia zgonu z powodu mielosupresji w grupie leczonych S-1 i cisplatyną stanowiła 27% szansy w grupie kontrolnej (95%CI: 0,09; 0,84, $p=0,02$).

Układ pokarmowy

Stosowanie schematu leczenia S-1 i cisplatyny w porównaniu do fluorouracylu i cisplatyny wiązało się z mniejszą szansą wystąpienia wymiotów oraz biegunki. Szansa wystąpienia zaburzeń wątroby, mierzonych podwyższonym poziomem bilirubiny, była ponad dwukrotnie większa w grupie z S-1 niż w grupie z fluorouracylem (OR=2,44; 95%CI: 1,64; 3,64). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą eksperymentalną a kontrolną dla pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Układ nerwowy

Odsetek pacjentów zgłaszających zdarzenia nie-pożądane nie różnił się pomiędzy grupą przyjmujących S-1 i cisplatynę a grupą kontrolną. Nie stwierdzono także różnic istotnych statystycznie w szansie wystąpienia zdarzeń zgłaszanych w trakcie badań.

Układ moczowy

Szansa wystąpienia zmniejszonego klirensu kreatyniny w stosujących S-1 i cisplatynę stanowiła 42% szansy wystąpienia zdarzenia w grupie, u której stosowano fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,32; 0,55). Także szansa wystąpienia podwyższonego poziomu kreatyniny była mniejsza w grupie eksperymentalnej (OR=0,54; 95%CI: 0,33; 0,88).

Skóra i tkanki podskórne

Szansa wystąpienia zdarzenia w grupie eksperymentalnej była niższa w porównaniu do grupy, u której stosowano kapecytabinę i cisplatynę (OR=0,16; 95%CI: 0,03; 0,76) z różnicą ryzyka wynoszącą 24% (95%CI: -0,40; -0,07).

Zaburzenia metabolizmu

Istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami zaobserwowano dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- hipokaliemia – szansa wystąpienia zdarzenia w grupie otrzymujących S-1 i cisplatynę wyniosła 37% szansy w grupie przyjmującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,24; 0,56),
- hipofosfatemia – stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z obniżeniem szansy wystąpienia zdarzenia do poziomu 31% szansy występującej w grupie otrzymującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,15; 0,64).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Inne zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w publikacjach z badań FLAGS i Mi Seol 2009.

Istotne statystycznie różnice stwierdzono dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- zapalenia jamy ustnej – szansa wystąpienia zdarzenia w grupie otrzymującej S-1 i cisplatynę stanowiła 16% szansy w grupie stosującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,10; 0,23),
- zapalenia błon śluzowych – stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z mniejszą szansą wystąpienia zapalenia błon śluzowych w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymujących fluorouracyl i cisplatynę (OR=0,09; 95%CI: 0,06; 0,15).

Zdarzenia niepożądane o 3 oraz 4 stopniu nasilenia.

Poniżej przedstawiono analizę wnioskodawcy działań niepożądanych o 3. oraz 4. stopniu nasilenia, zgłaszanych podczas badania FLAGS i Mi Seol 2009. Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono zbiorczo w Tabeli 17.

Krew i układ chłonny

Przyjmowanie S-1 wiązało się z mniejszą szansą wystąpienia neutropenii, leukopenii i trombocytopenii w porównaniu do grupy, u której stosowano fluorouracyl i cisplatynę. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą eksperymentalną a kontrolną.

Układ pokarmowy

Nie stwierdzono istotnych statystycznych różnic pod względem szansy wystąpienia raportowanych zdarzeń pomiędzy badanymi grupami.

Układ nerwowy

Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem szansy wystąpienia wymienionych zdarzeń niepożądanych.

Skóra i tkanki podskórne

W grupie leczonych S-1 i cisplatyną nie odnotowano przypadku zespołu erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej o stopniu nasilenia 3 i 4, natomiast w grupie leczonych kapecytabiną i cisplatyną zgłoszono 3 przypadki tego zdarzenia. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w szansie wystąpienia zdarzenia pomiędzy grupą eksperymentalną a kontrolną.

Zaburzenia metabolizmu

Istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami stwierdzono dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- hipomagnezemia – przyjmowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z istotnie niższą szansą wystąpienia zdarzenia w porównaniu do fluorouracylu i cisplatyny (OR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,78),
- hipokaliemia – szansa wystąpienia zdarzenia w grupie leczonych S-1 i cisplatyną stanowiła 31% szansy w grupie otrzymujących fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,18; 0,53),
- hipofosfatemia – stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się z mniejszą szansą wystąpienia zdarzenia w porównaniu do grupy otrzymującej fluorouracyl i cisplatynę (OR=0,12; 95%CI: 0,04; 0,41).

Pozostałe zdarzenia niepożądane

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- zapalenia jamy ustnej – szansa w grupie otrzymujących S-1 i cisplatynę stanowiła 9% szansy w grupie kontrolnej, stosującej fluorouracyl i cisplatynę (95%CI: 0,04; 0,19), z różnicą ryzyka wynoszącą 12% (95%CI: -0,15; -0,09),
- zapalenia błon śluzowych – stosowanie S-1 i cisplatyny wiązało się ze zmniejszeniem szansy wystąpienia zdarzenia do poziomu 9% szansy występującej w grupie z fluorouracylem (95%CI: 0,03; 0,25).

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa: działania niepożądane wszystkich stopni oraz działania niepożądane 3 oraz 4 stopnia [na podstawie tabel 23 – 48 AK Wnioskodawcy oraz publikacji]

Punkt końcowy	Badanie	Grupa eksp. S-1+CIS n/N %	Grupa kontrolna* n/N %	p	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	Grupa eksp. S-1+CIS n/N %	Grupa kontrolna* n/N %	p	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Działania niepożądane wszystkich stopni										Działania niepożądane 3 oraz 4 stopnia							
Anemia	FLAGS	421/516 81,6	393/503 78,1	0,169	1,03 (0,40;2,65)	0,96	-	-	-	107/516 20,7	105/503 20,9	0,957	0,99 (0,73; 1,34)	0,96	-	-	-
	Mi Seol 2009	13/32 40,6	16/40 40,0	0,957	1,24 (0,91;1,69)	0,17	-	-	-	4/32 12,5	5/40 12,5	1,000	1,00 (0,25; 4,08)	1,00	-	-	-
Neutropenia	FLAGS	313/517 60,5	415/503 82,5	<0,001	0,33 (0,24;0,43)	<0,001	-0,22 (-0,27; -0,17)	<0,001	4,5 (3,7;5,9)	167/517 32,3	320/503 63,6	<0,001	0,27 (0,21; 0,35)	<0,001	-0,31 (-0,37; -0,25)	<0,001	3,2 (2,7; 4,0)
	Mi Seol 2009	9/32 28,1	8/40 20,0	0,420	1,57 (0,52;4,67)	0,42	-	-	-	1/32 3,1	1/40 2,5	1,000	1,26 (0,08; 20,93)	0,87	-	-	-
Trombocytopenia	FLAGS	190/516 36,8	254/503 50,5	<0,001	0,57 (0,44;0,73)	<0,001	-0,14 (-0,20; -0,08)	<0,001	7,1 (5,0;12,5)	43/516 8,3	68/503 13,5	0,008	0,58 (0,39; 0,87)	0,008	-0,05 (-0,09; -0,01)	0,008	20,0 (11,1; 100,0)
	Mi Seol 2009	9/32 28,1	7/40 17,5	0,281	1,84 (0,60;5,67)	0,28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Leukopenia	FLAGS	284/517 54,9	383/503 76,1	<0,001	0,38 (0,29;0,50)	<0,001	-0,21 (-0,27; -0,16)	<0,001	4,8 (3,7; 6,3)	71/517 13,7	167/503 33,2	<0,001	0,32 (0,23; 0,44)	<0,001	-0,19 (-0,25; -0,14)	<0,001	5,3 (4,0; 7,1)
Gorączka neutropeniczna	FLAGS	26/521 5,0	73/508 14,4	<0,001	0,31 (0,20;0,50)	<0,001	-0,09 (-0,13; -0,06)	<0,001	11,1 (7,7; 16,7)	-	-	-	-	-	-	-	-
Zgony związane z mielosupresją	FLAGS	4/521 0,8	14/508 2,8	0,001	0,27 (0,09;0,84)	0,02	-0,02 (-0,036; -0,004)	0,02	50,3 (27,8; 263,6)	-	-	-	-	-	-	-	-
Nudności	FLAGS	321/521 61,6	342/508 67,3	0,056	0,78 (0,60; 1,01)	0,06	-	-	-	39/521 7,5	49/508 9,6	0,215	0,76 (0,49; 1,18)	0,22	-	-	-
	Mi Seol 2009	14/32 43,8	16/40 40,0	0,748	1,17 (0,45; 2,99)	0,75	-	-	-	3/32 9,4	4/40 10,0	1,000	0,93 (0,19; 4,50)	0,93	-	-	-
Wymioty	FLAGS	250/521 48,0	281/508 55,3	0,019	0,75 (0,58; 0,95)	0,02	-0,07 (-0,13; -0,01)	0,02	14,3 (7,7; 100,0)	41/521 7,9	49/508 9,6	0,313	0,80 (0,52; 1,24)	0,31	-	-	-
	Mi Seol 2009	9/32 28,1	13/40 32,5	0,689	0,81 (0,29; 2,24)	0,69	-	-	-	2/32 6,3	2/40 5,0	1,000	1,27 (0,17; 9,53)	0,82	-	-	-
Anoreksja	FLAGS	164/521 31,5	175/508 34,4	0,311	0,87 (0,67; 1,13)	0,31	-	-	-	31/521 6,0	28/508 5,5	0,762	1,08 (0,64; 1,84)	0,76	-	-	-
	Mi Seol	22/32	24/40	0,442	1,47	0,44	-	-	-	4/32	3/40	0,692	1,76	0,48	-	-	-

Leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

	2009	68,8	60,0		(0,55; 3,90)					12,5	7,5		(0,36; 8,51)				
Biegunka	FLAGS	152/521 29,2	195/508 38,4	0,002	0,66 (0,51; 0,86)	0,002	-0,09 (-0,15; -0,03)	0,002	11,1 (6,7; 33,3)	25/521 4,8	23/508 4,5	0,837	1,06 (0,60; 1,90)	0,84			
	Mi Seol 2009	6/32 18,8	9/40 22,5	0,697	0,79 (0,25; 2,53)	0,70	-	-	-	2/32 6,3	4/40 10,0	0,686	0,60 (0,10; 3,51)	0,57			
Ból brzucha	FLAGS	131/521 25,1	114/508 22,4	0,309	1,16 (0,87; 1,55)	0,31	-	-	-	38/521 7,3	27/508 5,3	0,192	1,40 (0,84; 2,33)	0,19			
	Mi Seol 2009	7/32 21,9	4/40 10,0	0,199	2,52 (0,67; 9,53)	0,17	-	-	-	3/32 9,4	2/40 5,0	0,650	1,97 (0,31; 12,54)	0,47			
Podwyższony poziom bilirubiny	FLAGS	88/521 16,9	39/508 7,7	<0,001	2,44 (1,64; 3,64)	<0,001	0,09 (0,05; 0,13)	<0,001	11,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Podwyższona aktywność aminotransferaz (ALT/AST)	FLAGS	11/521 2,1	12/508 2,4	0,785	0,89 (0,39; 2,04)	0,79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zmęczenie	FLAGS	205/521 39,3	200/508 39,4	0,994	1,00 (0,78; 1,28)	0,99	-	-	-	64/521 12,3	67/508 13,2	0,663	0,92 (0,64; 1,33)	0,66	-	-	-
Neuropatia czuciowa	Mi Seol 2009	3/32 9,4	4/40 10,0	1,000	0,93 (0,19; 4,50)	0,93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
astenia	Mi Seol 2009	23/32 71,9	26/40 65,0	0,534	1,38 (0,50; 3,77)	0,53	-	-	-	3/32 9,4	3/40 7,5	1,000	1,28 (0,24; 6,79)	0,78	-	-	-
Zmniejszony klirens kreatyniny	FLAGS	118/521 22,6	208/508 40,9	0,000	0,42 (0,32; 0,55)	<0,001	-0,18 (-0,24; -0,13)	<0,001	5,6 (4,2; 7,7)	-	-	-	-	-	-	-	-
Podwyższony poziom kreatyniny	FLAGS	27/521 5,2	47/508 9,3	0,012	0,54 (0,33; 0,88)	0,01	-0,04 (-0,07; -0,01)	0,01	25,0 (14,3; 100,0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo- podeszwowej	Mi Seol 2009	2/32 6,3	12/40 30,0	0,015	0,16 (0,03; 0,76)	0,02	-0,24 (-0,40; -0,07)	0,005	4,2	0/32 0,0	3/40 7,5	0,249	0,16 (0,01; 3,31)	0,24	-	-	-
Hipomagnezemia	FLAGS	52/521 10,0	52/508 10,2	0,892	0,97 (0,65; 1,46)	0,89	-	-	-	3/521 0,6	13/508 2,6	0,01	0,22 (0,06; 0,78)	0,02	-0,02 (-0,035; -0,005)	0,01	50,4 (28,6; 215,5)
Hipokaliemia	FLAGS	36/521 6,9	85/508 16,7	<0,001	0,37 (0,24; 0,56)	<0,001	-0,10 (-0,14; -0,06)	<0,001	10,0 (7,1; 16,7)	19/521 3,6	55/508 10,8	<0,001	0,31 (0,18; 0,53)	<0,001	-0,07 (-0,10; -0,04)	<0,001	14,3 (10,0; 25,0)
Hipofosfatemia	FLAGS	10/521 1,9	30/508 5,9	0,001	0,31 (0,15; 0,64)	<0,001	-0,04 (-0,06; -0,02)	0,001	25,0 (16,7; 50,0)	3/521 0,6	23/508 4,5	<0,001	0,12 (0,04; 0,41)	<0,001	-0,04 (-0,06; -0,02)	<0,001	25,0 (16,7; 50,0)

hiponatremia	Mi Seol 2009	3/32 9,4	4/40 10,0	1,000	0,93 (0,19; 4,50)	0,93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zapalenie jamy ustnej	FLAGS	33/521 6,3	154/508 30,3	<0,001	0,16 (0,10; 0,23)	<0,001 1	-0,24 (-0,28; -0,19)	<0,001	4,2 (3,6; 5,3)	7/521 1,3	69/508 13,6	0,000	0,09 (0,04; 0,19)	<0,001	-0,12 (-0,15; -0,09)	<0,001 1	8,3 (6,7; 11,1)
	Mi Seol 2009	4/32 12,5	7/40 17,5	0,744	0,67 (0,18; 2,54)	0,56	-	-	-	0/32 0,0	1/40 2,5	1,000	0,41 (0,02; 10,28)	0,58	-	-	-
Odwodnienie	FLAGS	63/521 12,1	79/508 15,6	0,108	0,75 (0,52; 1,07)	0,11	-	-	-	25/521 4,8	38/508 7,5	0,073	0,62 (0,37; 1,05)	0,08	-	-	-
Obniżenie masy ciała	FLAGS	148/521 28,4	164/508 32,3	0,176	0,83 (0,64; 1,09)	0,18	-	-	-	21/521 4,0	31/508 6,1	0,129	0,65 (0,37; 1,14)	0,13	-	-	-
Zapalenie błon śluzowej	FLAGS	20/521 3,8	152/508 29,9	<0,001	0,09 (0,06; 0,15)	<0,001 1	-0,26 (-0,30; -0,22)	<0,001	3,8 (3,3; 4,5)	4/521 0,8	41/508 8,1	0,000	0,09 (0,03; 0,25)	<0,001	-0,07 (-0,10; -0,05)	<0,001 1	14,3 (10,0; 20,0)
infekcje	Mi Seol 2009	4/32 12,5	3/40 7,5	0,692	1,76 (0,36; 8,51)	0,48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*w badaniu FLAGS w grupie kontrolnej podawano FU+CIS, w badaniu Mi Seol 2009 KAP+CIS

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania informacji na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Teysuno. Jedynie na stronie agencji MHRA odnaleziono informację, iż lek figuruje na liście „The Black Triangle List” z lutego 2013 r. „UK marketed drugs under intensive surveillance” - Leki pod szczególnym nadzorem, oznaczenie kodowe C (nowa kombinacja leków: tegafur+gimeracyl+oteracyl).

Dodatkowe badania

W wyniku dodatkowego wyszukiwania wykonanego przez analityka, zidentyfikowano 14 badań raportujących częstotliwość działań niepożądanych. Do analizy włączono badania w których stosowano tegafur+gimeracyl+oteracyl w połączeniu z cisplatyną w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Uwzględniono wszystkie badania bez względu na typ lub zastosowany komparator. Poniższa tabela zawiera częstotliwość występowania działań niepożądanych 3 i 4 stopnia u minimum 10% pacjentów.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa: działania niepożądane 3 oraz 4 stopnia

Badanie	Działanie niepożądane
Ajani 2006	neutropenia 26%, zmęczenie 26%, wymioty 17%, biegunka 15%, nudności 15%, anoreksja 13%, anemia 11%
Baba 201	neutropenia 24,5%, anemia 20,4%, anoreksja 20,4%, nudności 10,2%
Choi 2010	anoreksja 22%, neutropenia 20%, zmęczenie 13%, anemia 11%
Iwasaki 2013	neutropenia 14%, anoreksja 14%, trombocytopenia 10%
Kang 2012	neutropenia 35%
Kodera 2010	neutropenia 29%, anoreksja 23%, anemia 16%, nudności 10%, zmęczenie 10%
Koizumi 2010	neutropenia 20,6%, anoreksja 14,7%
Lee 2012	neutropenia 36,8%, wymioty 10,5%
Lenz 2007	zmęczenie/astenia 24%, neutropenia 19%, wymioty 17%, nudności 15%, biegunka 13% (w tym 1 przypadek st. 5)
Nakashima 2010	hemoglobina 31%, neutropenia 28%, leukopenia 19%, trombocytopenia 13%
Okazaki 2013	neutrofile 22%, anoreksja 13%
Satoh 2012	neutropenia 25%, anoreksja 22%, leukocytopenia 12%, anemia 12%, nudności 12%, zmęczenie 10%
Takahani 2011	neutropenia 37%, anoreksja 28%, anemia 20%
Tsuji 2008	trombocytopenia 12,5%

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii tegafurem/gimeracylem/oteracylem (Teysuno®) w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w porównaniu z terapią fluorouracylem lub kapecytabiną, stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną. Autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa S-1 w terapii zaawansowanego raka żołądka w bazach. Autorzy włączyli do przeglądu jedno badanie RCT (FLAGS), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo schematu S-1+CIS w porównaniu do terapii FU+CIS oraz jedno badanie obserwacyjne (Mi Seol 2009), w którym komparatorem była terapia KAP+CIS.

Badanie RCT FLAGS charakteryzowało się umiarkowaną jakością ocenianą wg skali Jadad (2 punkty na 5) co wynikało z braku opisu metody randomizacji oraz braku zaślepienia prób. Badanie obserwacyjne Mi Seol 2009, ocenione wg skali NOS, charakteryzowało się również umiarkowaną jakością (6 punktów na 9) co wynikało z doboru pacjentów do badania w wieku powyżej 70 lat oraz braku informacji dotyczących sposobu obiektywnej oceny punktów końcowych. Warty podkreślenia jest również fakt, iż populacja w badaniu Mi Seol 2009 była azjatycka (badanie prowadzone w Korei), co może uniemożliwiać przełożenie wyników tego badania na populację europejską. Ze względu na retrospektywny charakter badania niemożliwa była utrata pacjentów w czasie obserwacji, dlatego nie przyznano punktu za część kwestionariusza NOS dotyczącą odsetka populacji, u której oceniano efekty zdrowotne.

Porównanie S-1 i cisplatyny (S-1+CIS) z fluorouracyłem i cisplatyną (FU+CIS)

Na podstawie wyników badania FLAGS stwierdzono:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji **ryzyka zgonu** z jakiegokolwiek powodu w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,92; 95%CI: 0,80; 1,05), redukcji **ryzyka wystąpienia progresji choroby** (HR=0,99; 95%CI: 0,86; 1,14) oraz w szansie wystąpienia **odpowiedzi na leczenie** (OR=0,87; 95%CI: 0,65; 1,18).
- istotne statystycznie zmniejszenie **ryzyka wystąpienia niepowodzenia terapii** o 13% w grupie S-1+CIS w porównaniu do terapii FU+CIS (HR=0,87; 95%CI: 0,77; 0,99).
- podobny **czas trwania odpowiedzi na leczenie** pomiędzy analizowanymi grupami, który wyniósł 6,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących schemat S-1+CIS w porównaniu do 5,8 w grupie FU+CIS (HR=0,77; 95%CI: 0,57; 1,03),
- istotnie mniejszą szansę wystąpienia w grupie S-1+CIS w porównaniu do grupy FU+CIS zdarzeń niepożądanych (ZN) dotyczących: przynajmniej jednego ciężkiego ZN (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 ZN 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 ZN 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 hipomagnezdemii (OR=0,22; 95%CI: 0,06; 0,78), pozostałych ZN 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).
- ponad 2x większą szansę wystąpienia w grupie S-1+CIS w porównaniu do grupy FU+CIS: ZN związanych z zaburzeniami wątroby, mierzonymi podwyższonym poziomem bilirubiny (OR=2,44; 95%CI: 1,64; 3,64).

Porównanie S-1 i cisplatyny (S-1+CIS) z kapecytabiną i cisplatyną (KAP+CIS)

Na podstawie wyników badania Mi Seol 2009 stwierdzono:

- **brak istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupami w odniesieniu do: mediany **przeżycia całkowitego** w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,343$), **szansy zgonu po 12 i po 24 miesiącach obserwacji** (odpowiednio OR=0,73; 95%CI: 0,26; 2,04, OR=0,80; 95%CI: 0,12; 5,17), **szansy zgonu w czasie trwania całego badania** (OR=1,15; 95%CI: 0,33; 4,02), **czasu do progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej** ($p=0,64$), w szansie wystąpienia **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** względem grupy kontrolnej (OR=0,56; 95%CI: 0,22; 1,43).
- mniejszą szansę wystąpienia w grupie S-1+CIS zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wszystkich stopni (OR=0,16; 95%CI: 0,03; 0,76).

Do najczęściej raportowanych ciężkich działań niepożądanych (3. lub wyższy stopień nasilenia i częstość występowania co najmniej 10%), wymienionych w ChPL Teysuno należały: neutropenia, niedokrwistość i uczucie zmęczenia.

Doświadczenie w grupie chorych na raka żołądka po wprowadzeniu do obrotu

Profil bezpieczeństwa produktu Teysuno w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego oceniano w Japonii w grupie 4 177 pacjentów leczonych Teysuno z powodu zaawansowanego raka żołądka, w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu do obrotu. Uzyskano wyniki zbliżone do poprzednich badań sprzed rejestracji leku: główne działania niepożądane obejmowały leukopenię, jadłowstręt i nudności lub wymioty.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej przez analityka Agencji, stwierdzono, iż do najczęściej ZN występujących w grupie pacjentów, którym podawano S-1 i cisplatynę należały: neutropenia, trombocytopenia, anoreksja, anemia, zmęczenie, biegunka, nudności i wymioty.

Reasumując, na podstawie badań włączonych do przeglądu wykazano, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną jest tak samo skuteczna jak terapia fluorouracylem i cisplatyną (badanie RCT), a także kapecytabiną i cisplatyną (badanie kohortowe) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Ponadto, wykazano korzystniejszy profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego S-1 i cisplatyną, w stosunku do terapii fluorouracylem i cisplatyną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego z zastosowaniem S-1 i cisplatyny w porównaniu do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy odnaleźli 1 publikację dotyczącą analizy ekonomicznej Oh 2011 dostępną w formie abstraktu. Należy mieć na uwadze, że forma abstraktu utrudnia porównanie z analizą wnioskodawcy, z powodu braku lub ogólnikowych informacji.

W wyniku własnego wyszukiwania AOTM nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, które powinny, a nie zostały włączone do raportu wnioskodawcy.

Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Oh 2011 (Korea) <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji.	<ul style="list-style-type: none"> Docetaksel+cisplatyna+ Fluorouracyl (DCF), Teysuno+cisplatyna (SP), Kapecytabina+cisplatyna (XP). 	<p>Analiza efektywności kosztów. Perspektywa społeczna. Horyzont czasowy: 5 lat. Źródło danych o skuteczności: porównanie pośrednie przez ramię fluorouracyl+cisplatyna.</p>	<p>XP jest bardziej kosztowo efektywny niż DCF i SP. SP został zdominowany przez XP (większa korzyść kliniczna i niższe koszty XP vs SP). <u>Uwaga:</u> zalecono prowadzenie badań w zakresie kosztów użyteczności.</p>

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem AE była ocena kosztów stosowania produktu leczniczego Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną (Teysuno+cisplatyna) w terapii zaawansowanego raka żołądka w porównaniu z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną (fluorouracyl+cisplatyna) lub kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną (kapecytabina+cisplatyna).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając brak różnic w skuteczności ocenianych terapii (patrz uwaga w Tab. 21 niniejszej AWA).

Porównywane interwencje

Schemat oparty na produkcie Teysuno+cisplatyna porównano do schematów: fluorouracyl+cisplatyna oraz kapecytabina+cisplatyna.

Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i perspektywę wspólną (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę wykonano w 18 tygodniowym horyzoncie czasowym (zgodnie z okresem leczenia w badaniach Ajani 2010: 4,5 cykli 28-dniowych i Mi Seol 2009: 6 cykli 21-dniowych) w scenariuszu podstawowym i 6 miesięcznym horyzoncie czasowym (tj. 8 cykli leczenia wg ChPL Xeloda¹) w scenariuszu podstawowym rozszerzonym.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania, co jest zgodne z wytycznymi AOTM (zbyt krótki horyzont czasowy).

Koszty

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.: koszty leków, ich podania oraz działań niepożądanych (neutropenii i gorączki neutropenicznej jako różnicujących analizowane schematy leczenia).

Model

¹ W ChPL Teysuno nie określono liczby cykli leczenia.

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel (Teysuno_CMA_2012_07_20).

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie leków		
Dawkowanie schematu Teysuno + cisplatyna	<u>Cykl (28 dniowy):</u> Teysuno: 25 mg/m ² pc. (w przeliczeniu na dawkę tegafuru) 2x dziennie doustnie przez 21 dni (następnie 7 dni bez leczenia), cisplatyna: 75 mg/m ² pc. we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie (po 6 cyklach należy ją odstawić i kontynuować leczenie Teysuno).	ChPL Teysuno i publikacja Ajani 2010 (FLAGS) dla Teysuno i cisplatyny
Dawkowanie schematu fluorouracyl + cisplatyna	<u>Cykl (28 dniowy):</u> fluorouracyl: 1000 mg/m ² /dobę przez 5 dni we wlewie dożylnym, cisplatyna: 100 mg/m ² dożylnie co 28 dni (po 6 cyklach należy ją odstawić i kontynuować leczenie fluorouracylem).	Publikacja Ajani 2010 (FLAGS) dla fluorouracylu i cisplatyny
Dawkowanie schematu kapecytabina + cisplatyna	<u>Cykl (21 dniowy):</u> kapecytabina: 1000 mg/m ² 2x dziennie doustnie przez 14 dni (następnie 7 dni przerwy) lub 625 mg/m ² 2x dziennie przez cały okres leczenia. cisplatyna: 70 mg/m ² co 21 dni.	ChPL Xeloda dla kapecytabiny i publikacja Seol 2009 dla cisplatyny
Charakterystyka populacji		
Średnia powierzchnia ciała	1,77 m ²	Oszacowano na podstawie charakterystyki pacjentów z badania FLAGS
Średnia masa ciała	69,9 kg	Badanie Ścisło 2011
Dane kliniczne		
Odsetek pacjentów, u których zastosowano leczenie czynnikami G-CSF podczas badania FLAGS	12,1% (Teysuno+cisplatyna) vs 23,8% (fluorouracyl+cisplatyna)	Raport oceniający EMA 2010
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka gorączka neutropeniczna	1,5% (Teysuno+cisplatyna) vs 6,1% (fluorouracyl+cisplatyna)	Raport oceniający EMA 2010
Koszt leków		
Teysuno [1 mg]	1,114286 PLN ^{*/**}	Obliczono na podstawie cen za opakowanie produktów (Teysuno) zadeklarowanych przez podmiot odpowiedzialny
Cisplatyna [1 mg]	0,84755 PLN ^{*/**}	Obliczono na podstawie cen produktów leczniczych (Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Teva) z obwieszczenia MZ z dnia 28.06.2012 r. (chemioterapia) – średnia arytmetyczna
Fluorouracyl [1 mg]	0,01567 PLN ^{*/**}	Obliczono na podstawie cen produktów leczniczych (Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil medac) z obwieszczenia MZ z dnia 28.06.2012 r. (chemioterapia) – średnia arytmetyczna
Kapecytabina [1 mg]	0,031678 PLN ^{*/**}	Obliczono na podstawie cen produktów leczniczych (Xeloda) z obwieszczenia MZ z dnia 28.06.2012 r. (chemioterapia) – średnia arytmetyczna
Koszt podania leków		
Hospitalizacja onkologiczna dorosłych	572 PLN (11 x 52 PLN) ^{*/**}	Zarządzenie nr 26/2012/DGL (wartość punktu) i informator o umowach zawartych przez OW NFZ (średnia wycena punktu)
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii		
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	104 PLN (2 x 52 PLN)	Zarządzenie nr 26/2012/DGL (wartość punktu) i informator o umowach zawartych przez OW NFZ (średnia wycena punktu)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	260 PLN (5 x 52 PLN)	

Koszt leczenia działań niepożądanych		
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	104 PLN (2 x 52 PLN)**	Zarządzenie nr 26/2012/DGL (wartość punktu) i informator o umowach zawartych przez OW NFZ (średnia wycena punktu)
Filgrastym [1 mg]	2,35983 PLN*/ 2,394342 PLN**	Obliczono na podstawie cen produktów leczniczych (Neupogen, Tevagrastim, Zarzio, Nivestim) z obwieszczenia MZ z dnia 28.06.2012 r. (apteka i chemioterapia) – średnia ważona udziałem w kwocie refundacji (dane NFZ za okres styczeń-grudzień 2011 r.)
Gorączka niejasnego pochodzenia	1 404 PLN (27 x 52 PLN)	Zarządzenie NFZ nr 11/2012/DSOZ (wartość punktu) i informator o umowach zawartych przez OW NFZ (średnia wycena punktu)
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	70,98 PLN (7 x 10,14 PLN)	Zarządzenie NFZ nr 81/2012/DSOZ (wartość punktu) i informator o umowach zawartych przez OW NFZ (średnia wycena punktu z 7 województw)
Norfloksacyna i amoksylicyna+kwasklawulanowy [7-dniowa terapia]	24,19 PLN* / 48,32 PLN**	Obliczono na podstawie cen produktów leczniczych (Norsept i Augmentin) z obwieszczenia MZ z dnia 28.06.2012 r. (apteka) i DDD ze strony WHO.

*z perspektywy NFZ, **z perspektywy wspólnej.

Założenia analizy (wraz z komentarzem AOTM):

- Leki podawane dożylnie będą realizowane w ramach hospitalizacji onkologicznej dorosłych. Natomiast leki podawane doustnie nie będą wiązały się z dodatkowymi kosztami. Tym samym z uwagi na podawanie cisplatyny, które może przekroczyć 24 godziny (zgodnie z ChPL Cisplatinum Accord) przyjęto, że podanie każdego schematu (wyjątek fluorouracyl+cisplatyna) będzie odpowiadało 1 osobodniu (1 dzień) na cykl leczenia. Leczenie cisplatyną, w tym utrzymanie odpowiedniego nawodnienia pacjenta, może trwać nawet do 32 godzin (zgodnie z ChPL Cisplatinum Accord i Cisplatin-Ebewe), w związku z czym autorzy AE wnioskodawcy powinni rozważyć 2 osobodnie podczas, których podawano by tę substancję czynną. Z uwagi na fakt, iż cisplatyna wchodzi w skład każdego schematu leczenia, koszt jej podania nie stanowi kosztów różniących, a tym samym nie wpływa na wyniki analizy.
- Koszt 1 mg fluorouracylu oszacowano na podstawie cen produktów leczniczych refundowanych w ramach chemioterapii, pomijając 2 produkty lecznicze (Fluorouracil 1000 medac i Fluorouracil 500 medac) znajdujące się na wykazie leków refundowanych we wskazaniu: nowotwory złośliwe. Autorzy AE wnioskodawcy tłumaczyli to postępowanie małą liczbą sprzedanych opakowań ww. produktów w okresie styczeń-grudzień 2011 (odpowiednio: 331 i 135) oraz przyjętym sposobem podania leku (w ramach hospitalizacji).
- Leczenie G-CSF będzie trwało 7 dni zgodnie z praktyką kliniczną i rekomendacją Prezesa AOTM dotyczącą produktu leczniczego Neupogen (filgrastym). Autorzy AE wnioskodawcy nie uzasadnili, dlaczego do oszacowania kosztu leczenia G-CSF włączono tylko produkty lecznicze zawierające filgrastym, chociaż oprócz nich, we wskazaniu: nowotwory złośliwe – neutropenia w chorobach nowotworowych, refundowane są także leki zawierające pegfilgrastym i lenograstym. Nie testowano tego postępowania w analizie wrażliwości.
- Masę ciała pacjentów przyjęto na podstawie badania Ścisło 2011 przeprowadzonego w populacji chorych z rakiem żołądka przed zabiegiem chirurgicznym. W niniejszej publikacji nie określono stopnia zaawansowania choroby, w związku z czym wartość przyjętego parametru może nie odpowiadać ocenianej populacji i może być nieznacznie zawyżona. Parametr ten wpływa na koszty leczenia neutropenii, jednak jego zmiana ma minimalny wpływ na wyniki analizy (<1%).
- Połowa pacjentów z ciężką gorączką neutropeniczną będzie leczona dożylną antybiotykoterapią realizowaną w ramach świadczenia JGP (gorączka niejasnego pochodzenia), a czas leczenia nie będzie przekraczał 12 dni i nie będzie zależał od schematu chemioterapii. Natomiast druga połowa chorych otrzyma doustną antybiotykoterapię w warunkach ambulatoryjnych, w ramach których przewidziano 2 wizyty: inicjującą i kontrolną oraz przyjmowanie leków przez pacjenta przez 7 dni (koszt leczenia wiąże się z refundacją 1 opakowania każdego ze stosowanych leków: Norsept i Augmentin). Autorzy AE wnioskodawcy nie uzasadnili dlaczego wzięli pod uwagę produkt leczniczy zawierający norfloksacynę (Norsept), chociaż według wytycznych PTOK 2011 do najczęściej wykorzystywanych leków przeciwbakteryjnych w doustnej terapii empirycznej chorych z gorączką neutropeniczną zalicza

się cyprofloksacynę, która także znajduje się na wykazie leków refundowanych. Nie podano także dlaczego uwzględniono akurat produkt Norsept, chociaż na liście leków refundowanych znajduje się również drugi produkt zawierający norfloksacynę: Nolicin.

- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności (z wyjątkiem neutropenii i gorączki neutropenicznej), dla których wykazano istotną statystycznie różnicę w badaniu FLAGS pomiędzy Teysuno+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyna, tj.:
 - nieprawidłowych wyników parametrów laboratoryjnych (hipomagnezemia, hipofosfatemii, hipokaliemii), ponieważ uznano, że ich wystąpienie nie generuje kosztów,
 - zapalenia jamy ustnej i błon śluzowych, ze względu na ich niewielki wpływ na ogólne koszty chemioterapii,
 - leukopenii, przyjęto, że zależy ona od występowania neutropenii, gdyż jej częstość była niższa niż częstość neutropenii, dodatkowo nie zidentyfikowano różnic w leczeniu samej neutropenii w porównaniu z neutropenią z jednoczesną leukopenią,
 - trombocytopenii z uwagi na brak danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy wymagali substytucji płytek krwi, a tym samym małą wiarygodność oszacowań, dodatkowo podano, że zgodnie z zaleceniami PUO 2009 małopłytkowość leczy się tylko w stanie zagrażających życiu powikłań krwotocznych.

Agencja uważa, że oszacowania niedostępnych danych można było dokonać w oparciu o badanie kwestionariuszowe, a wpływ ww. kosztów działań niepożądanych powinno się przetestować w analizie wrażliwości.

- Za zasadne uznano przyjęcie takich samych odsetków pacjentów z działaniami niepożądanymi dla schematu kapecytabina+cisplatyna oraz Teysuno+cisplatyna, z uwagi na brak różnic pomiędzy tymi schematami pod względem bezpieczeństwa leczenia.

Walidacja modelu

Nie podano informacji o przeprowadzeniu walidacji modelu. Jednak wyszukiwano inne analizy ekonomiczne, w związku z czym można uznać, że przeprowadzono walidację konwergencji.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, dla parametru, takiego jak: odsetek pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia toksyczności wg badania FLAGS.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest jednak uzasadnione w kontekście wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Wyniki analizy wskazują na brak różnicy skuteczności pomiędzy porównywanymi schematami oraz brak różnicy bezpieczeństwa pomiędzy schematem Teysuno[®] a schematem z kapecytabiną. W badaniu obserwacyjnym włączonym do analizy klinicznej stosowano Teysuno[®] w schemacie innym niż zarejestrowany, tj. w cyklu 21 dni: 14 dni leczenia i 7 dni bez leczenia. W badaniu tym pacjenci otrzymywali kapecytabinę w dawce 1250 mg 2x dz. czyli większej niż określona w ChPL (1000 mg 2x dz.), natomiast Teysuno[®] w dawce mniejszej niż przewiduje ChPL, tj. 50 lub 60 mg dziennie zamiast 50 mg/m². Ocena kosztów terapii dla dawek niezarejestrowanych nie ma uzasadnienia klinicznego. Różnica między analizowanym dawkowaniem, a dawkowaniem w badaniu obserwacyjnym wpływa na wiarygodność założenia o porównywalnej skuteczności analizowanych schematów. Niestety obecnie nie ma dostępnych innych badań porównujących schemat Teysuno[®] + cisplatyna ze schematem kapecytabina + cisplatyna. Zgodnie z danymi z rejestrów badań klinicznych badanie randomizowane porównujące te schematy jest w toku i jego zakończenie jest planowane w czerwcu 2014 roku.”
- „trudność w oszacowaniu odsetka pacjentów, u których będzie zastosowane leczenie neutropenii. W scenariuszu podstawowym przyjęto założenie, że odsetek ten w populacji polskiej będzie odpowiadał odsetkowi pacjentów z badania, u których zastosowano czynniki G-CSF. Niepewność tego założenia wynika z braku informacji o wskazaniach do zastosowania tego leczenia w badaniu FLAGS. Z tego względu przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zastosowanie terapii czynnikami G-CSF w jednym cyklu u odsetka pacjentów, u których wystąpiła neutropenia 3. lub 4. stopnia. Stwierdzono niewielki wpływ takiej zmiany na całkowity koszt terapii, tj. zwiększenie kosztów o 2-3%. Nie brano pod uwagę kosztów profilaktyki neutropenii, z uwagi na brak danych pozwalających na oszacowanie zużycia leku. Nie powinno to być dużym ograniczeniem analizy z uwagi na mały wpływ kosztu leczenia neutropenii na koszt całkowity chemioterapii.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	<p>Analiza zawiera informacje o porównywanych interwencjach w stopniu pozwalającym na jej przeprowadzenie. Dawkowanie i długość stosowania porównywanych interwencji przyjęto w oparciu o ChPL i/lub badania kliniczne. Dane te pokrywają się z tymi określonymi w polskich wytycznych PTOK 2011 dla schematu FC (F: 750-1000 mg/m²/dziennie przez 5 dni i C: 75-100 mg/m² 1 dnia w cyklu – w AE wnioskodawcy przyjęto maksymalne dawki z niniejszych wytycznych) i KC (K: 2 000 mg/m²/dziennie przez 14 dni i C: 80 mg/m² 1 dzień na cykl 3-4 tygodniowy – w AE wnioskodawcy przyjęto maksymalną dawkę K z niniejszych wytycznych i niższą dawkę dla C).</p> <p>Aktualizacja cen produktów leczniczych zawierających substancje czynne wchodzące w skład porównywanych schematów leczenia zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 24.04.2013 r. spowodowała minimalny spadek łącznych kosztów leczenia pacjentów poszczególnymi schematami w porównaniu z tymi wyliczonymi w AE wnioskodawcy (<1%).</p>
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Analiza zawiera charakterystykę populacji pacjentów pozwalającą na jej przeprowadzenie.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację określono zgodnie z wnioskiem i wskazaniem zarejestrowanym.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W AE wnioskodawcy podano informacje o 2 (Teysuno 84 kapsułki po 20 mg i 126 kapsułki po 15 mg) z 4 produktów leczniczych, o których refundację ubiega się podmiot odpowiedzialny (patrz tab. 4 niniejszej AWA). Niniejsze przedstawienie danych nie wpływa na wyniki analizy, ponieważ w obliczeniach uwzględniono koszt za 1 mg substancji czynnej.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ocenianą technologię porównano z opcjami terapeutycznymi stanowiącymi komparatory w badaniu klinicznym (FLAGS) i obserwacyjnym (Seol 2009)
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Wykonano analizę minimalizacji kosztów dla Teysuno+cisplatyna vs kapecytabina+cisplatyna (brak różnic istotnych statystycznie) oraz dla Teysuno+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyna (różnice istotne statystycznie odnośnie bezpieczeństwa → uznano, że nie dowodzące one wyższości leku nad technologią dotychczas refundowaną) - zaakceptowano przeprowadzenie tej techniki analitycznej, w związku z faktem, iż autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy wliczyli koszty leczenia działań niepożądanych jako koszty różniące niniejsze opcje terapeutyczne. Z uwagi na odmienny profil bezpieczeństwa oraz różne drogi podawania porównywanych interwencji, można by rozważyć w niniejszej analizie próbę przeprowadzenia analizy użyteczności.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Wykazano porównywalność efektów zdrowotnych dla Teysuno+cisplatyna vs kapecytabina+ cisplatyna (na podstawie badania obserwacyjnego) oraz porównywalność efektów zdrowotnych dla Teysuno+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyna (na podstawie RCT). Zwrócono uwagę, iż wykazane różnice istotne statystycznie odnośnie bezpieczeństwa stosowania Teysuno+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyna, mogą wynikać z zastosowania większej dawki cisplatyny w grupie kontrolnej [raport oceniający EMA].

Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego (patrz pkt. 4.2. niniejszej AWA).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy.	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy.	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	Brak uwag

FC – fluorouracyl+cisplatyna, KC – kapecytabina+cisplatyna, * - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji), ** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA).

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Metodykę modelu wykonanego przez autorów AE wnioskodawcy porównano z metodyką odnalezionych publikacji dotyczących analiz ekonomicznych wykonanych w innych krajach, tj. rekomendacji finansowej SMC 2012 (Szkocji) i abstraktu Oh 2011 (Korea). Należy mieć na uwadze, iż forma w jakiej je opublikowano wiąże się z brakiem niektórych informacji i/lub ograniczeniami metodycznymi.

W publikacji SMC 2012 poinformowano, że w ramach analizy ekonomicznej, tak samo jak w AE wnioskodawcy, wykonano analizę minimalizacji kosztów tegafur+gimeracyl+oteracyl w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do fluorouracylu w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną. Przyjęto jednak krótszy horyzont czasowy wynoszący ok. 16 tygodni (4 cykle leczenia Teysuno+cisplatyna i 5,5 cykli leczenia fluorouracyl+cisplatyna oraz kapecytabina+cisplatyna z odpowiednich badań) i uwzględniono inne dawkowanie schematów leczenia, niż w AE wnioskodawcy (nie podano źródła danych). Wyniki kliniczne podtrzymujące przypuszczalną porównywalność ocenianej terapii ze schematem fluorouracyl+cisplatyna przedstawiono na podstawie badania FLAGS, a z kapecytabina+cisplatyna – porównania pośredniego. Wzięto pod uwagę koszty leków i ich podania, w tym dla schematu fluorouracyl+cisplatyna w koszty podania wchodziły: koszt wprowadzenia linii i koszt dostarczenia kompleksowej terapii oraz koszt obserwacji w ambulatorium w każdym cyklu.

W abstrakcie Oh 2011 podano informacje o przeprowadzeniu analizy kosztów efektywności dla porównania 3 rodzajów kombinacji leczenia, tj. docetaksel+cisplatyna+fluorouracyl, Teysuno+cisplatyna i kapecytabina+cisplatyna, u pacjentów z rakiem żołądka zaawansowanym lub z przerzutami. Wykonano model Markowa. Przyjęto 5 letni horyzont czasowy i perspektywę społeczną. Model uwzględniał I linię leczenia: docetaksel+cisplatyna+fluorouracyl, Teysuno+cisplatyna lub kapecytabina+cisplatyna, a po wystąpieniu progresji choroby II linię terapii: leukoworyna+fluorouracyl+irinotekan. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami i śmiertelność oszacowano na podstawie dopasowanego parametru „czas do progresji lub przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite”, który otrzymano z pośredniego porównania (grupa kontrolna: fluorouracyl+cisplatyna). Wzięto pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne i niemedyczne.

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu ekonomicznego dostarczonego przez wnioskodawcę, poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych oraz sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z deklarowanymi źródłami oraz aktualnym stanem faktycznym.

Efekty zdrowotne oszacowano jedynie w postaci zyskanych lat życia (LYG). Nie ustosunkowano się do możliwości oszacowania efektów zdrowotnych w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Stosowanie S-1, w przeciwieństwie do komparatora (fluorouracyl) wiąże się z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych obniżających jakość życia pacjenta (m. in. wymiotów i biegunek), stąd uwzględnienie użyteczności prawdopodobnie zmniejszyłoby ICER (zwiększyłoby opłacalność) wnioskowanego leku w porównaniu z tym komparatorem. Ponadto S-1 podawany jest doustnie w postaci kapsułek, w odróżnieniu od dożylnego podawania fluorouracylu (w obu przypadkach podawana jest również dożylnie cisplatyna), co prawdopodobnie również miałyby wpływ na komfort leczenia pacjenta, a co za tym idzie jego jakość życia. W przypadku porównania S-1 i cisplatyny z kapecytabiną i cisplatyną ich profil bezpieczeństwa był zbliżony.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Uzyskany efekt zdrowotny leczenia oszacowano na podstawie krzywej przeżycia zaczerpniętej z badania FLAGS. Według wyników badania w 18 tygodniu żyło około 75% pacjentów. Założono, że krzywa jest funkcją liniową w okresie do 6 miesięcy życia 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 zdrowotne zamieszczono w Tab. 22.

Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania S-1 z cisplatyną z fluorouracylem z cisplatyną oraz kapecytabiną z cisplatyną w 18-tyg. (sc. podstawowy) oraz 6-mies. (sc. podst. rozszerzony) horyzoncie czasowym [wg tab. 8 Uzupełnienia wnioskodawcy]

Efekty zdrowotne	Scenariusz	S-1 + cisplatyna	Fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina + cisplatyna
Liczba lat życia (LY)	podstawowy	0,307	0,307	0,307
	podstawowy rozszerzony	0,389	0,389	0,389

Nie oszacowano wyników zdrowotnych w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Tabela 23. Zestawienie kosztów dla Teysuno+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyna oraz vs kapecytabina+cisplatyna w 18 tygodniowym i 6 miesięcznym horyzoncie czasowym [wg tab. 17, 19, 21, 23 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów [PLN]	Scenariusz podstawowy (18 tygodniowy horyzont czasowy)			Scenariusz rozszerzony (6 miesięczny horyzont czasowy)		
	Teysuno+ cisplatyna	fluorouracyl+ cisplatyna	kapecytabina+ cisplatyna	Teysuno+ cisplatyna	fluorouracyl+ cisplatyna	kapecytabina+ci splatyna
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
Koszty leków w schemacie	10 226,76	1 374,14	10 049,84* / 9 461,10**	13 100,47	1 732,18	13 399,78* / 12 614,80**
W tym koszt leków bez cisplatyny***	9 664,20	624,06	9 419,77* / 8 831,03**	12 425,40	832,08	12 559,69* / 11 774,71**
Koszty podania chemioterapii	2 860,00	14 300,00	3 432,00* / 3 432,00**	3 432,00	17 160,00	4 576,00* / 4 576,00**
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	1 456,00	1 456,00	1 456,00* / 1 456,00**	2 184,00	2 184,00	2 184,00* / 2 184,00**
Leczenie neutropenii	161,01	316,70	161,01* / 161,01**	161,01	316,70	161,01* / 161,01**
Leczenie gorączki neutropenicznej	11,78	47,89	11,78* / 11,78**	11,78	47,89	11,78* / 11,78**
Koszty łączne	14 715,55	17 494,73	15 110,63* / 14 521,89**	18 889,26	21 440,77	20 332,57* / 19 547,59**

Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy						
Koszty leków [PLN]	10 226,76	1 374,14	10 049,84* / 9 461,10**	13 100,47	1 732,18	13 399,78* / 12 614,80**
W tym koszt leków bez cisplatyny***	9 664,20	624,06	9 419,77* / 8 831,03**	12 425,40	832,08	12 559,69* / 11 774,71**
Koszty podania chemioterapii	2 860,00	14 300,00	3 432,00* / 3 432,00**	3 432,00	17 160,00	4 576,00* / 4 576,00**
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	1 456,00	1 456,00	1 456,00* / 1 456,00**	2 184,00	2 184,00	2 184,00* / 2 184,00**
Leczenie neutropenii	163,05	320,72	163,05* / 163,05**	163,05	320,72	163,05* / 163,05**
Leczenie gorączki neutropenicznej	11,96	48,63	11,96* / 11,96**	11,96	48,63	11,96* / 11,96**
Koszty łączne	14 717,77	17 499,49	15 112,85* / 14 524,11**	18 891,48	21 445,53	20 334,79* / 19 549,81**

*dla schematu, w którym kapecytabinę podawano 2 000 mg/m²/dziennie przez 14 z 21 dni cyklu, **dla schematu, w którym kapecytabinę podawano 1 250 mg/m²/dziennie codziennie.

Wg autorów AE wnioskodawcy całkowity koszt terapii był największy dla schematu fluorouracyl+cisplatyna – ok. 17,50 tysiąca PLN w scenariuszu podstawowym i 21,45 tysiąca PLN w scenariuszu podstawowym rozszerzonym, natomiast najmniejszy dla leczenia opartego na kapecytabinie stosowanej codziennie – ok. 14,5 tysiąca zł (KC1250). Koszt leczenia schematem z Teysuno® był mniejszy – ok. 14,7 tysiąca zł od schematu z kapecytabiną stosowaną przez 14 dni z 21 dni cyklu – ok. 15,1 tysiąca zł.

Koszt nabycia substancji czynnej stanowi ponad 65% kosztów leczenia dla schematów opartych na Teysuno® (TC) i kapecytabinie, podczas gdy dla schematu z fluorouracylem ponad 90% kosztów związanych jest z podaniem leków.

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Scenariusz	Parametr	Teysuno+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyna	Teysuno+cisplatyna vs kapecytabina+cisplatyna
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Podstawowy (18 tyg. horyzont czasowy)	Różnica kosztów [PLN]	-2 779,18	-395,08* / 193,66**
Rozszerzony (6 mies. horyzont czasowy)		- 2 551,51	-1 443,31* / -658,33**
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Podstawowy (18 tyg. horyzont czasowy)	Różnica kosztów [PLN]	-2 781,72	-395,08* / 193,66**
Rozszerzony (6 mies. horyzont czasowy)		-2 554,05	-1 443,31* / -658,33**

*dla schematu, w którym kapecytabinę podawano 2 000 mg/m²/dziennie przez 14 z 21 dni cyklu, **dla schematu, w którym kapecytabinę podawano 1 250 mg/m²/dziennie codziennie.

Zastosowanie schematu Teysuno+cisplatyna wiąże się w scenariuszu podstawowym (4,5 cykle):

- względem schematu fluorouracyl+cisplatyna z mniejszym kosztem o 2 779 z perspektywy NFZ i o 2 782 PLN z perspektywy wspólnej,
- względem schematu kapecytabina(2000 mg/m²x14 dni)+cisplatyna z mniejszym kosztem o 395 PLN zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej,
- względem schematu kapecytabina(1250 mg/m²x21 dni)+cisplatyna z dodatkowym kosztem o 194 PLN zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Zastosowanie schematu Teysuno+cisplatyna wiąże się w scenariuszu rozszerzonym (6 cykli):

- względem schematu fluorouracyl+cisplatyna z mniejszym kosztem o 2 552 z perspektywy NFZ i o 2 554 PLN z perspektywy wspólnej,
- względem schematu kapecytabina(2000 mg/m²x14 dni)+cisplatyna z mniejszym kosztem o 1 443 PLN zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej,
- względem schematu kapecytabina(1250 mg/m²x21 dni)+cisplatyna z mniejszym kosztem o 658 PLN zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W AE wnioskodawcy oszacowano urzędową cenę zbytu netto, przy której koszt stosowania leczenia Teysuno+cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnych w scenariuszu podstawowym i rozszerzonym, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Tabela 25. Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysuno, przy której koszt leczenia ocenianym schematem jest równy kosztom leczenia schematami alternatywnymi [wg tabel 22 i 24 AK wnioskodawcy oraz tabel 11 i 12 Uzupelnienia wnioskodawcy]

Scenariusz	Parametr	Teysuno+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyna	Teysuno+cisplatyna vs kapecytabina+cisplatyna
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Podstawowy (18 tyg. horyzont czasowy)	Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysuno [PLN]	2 395,70	1 896,94* / 1 785,92**
Rozszerzony (6 mies. horyzont czasowy)		2 196,66	2 034,12* / 1 918,99**
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Podstawowy (18 tyg. horyzont czasowy)	Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysuno [PLN]	2 396,80	1 896,94* / 1 785,92**
Rozszerzony (6 mies. horyzont czasowy)		2 197,03	2 034,12* / 1 918,99**

*dla schematu, w którym kapecytabinę podawano 2 000 mg/m²/dziennie przez 14 z 21 dni cyklu, **dla schematu, w którym kapecytabinę podawano 1 250 mg/m²/dziennie codziennie.

W scenariuszu podstawowym, CER oszacowany dla technologii wnioskowanej z perspektywy płatnika wyniósł 47 933,39 zł (z perspektywy wspólnej 47 940,62 zł). W scenariuszu podstawowym rozszerzonym, CER oszacowany dla technologii wnioskowanej z perspektywy płatnika wyniósł 48 558,51 zł (z perspektywy wspólnej 48 564,22 zł).

W scenariuszu podstawowym, CER oszacowany dla komparatora FU+CIS z perspektywy płatnika wyniósł 56 986,09 zł (z perspektywy wspólnej 57 001,60 zł). W scenariuszu podstawowym rozszerzonym, CER oszacowany dla komparatora FU+CIS z perspektywy płatnika wyniósł 55 117,66 zł (z perspektywy wspólnej 55 129,90 zł).

W scenariuszu podstawowym, CER oszacowany dla komparatora KAP2000+CIS z perspektywy płatnika wyniósł 49 220,29 zł (z perspektywy wspólnej 49 227,52 zł). W scenariuszu podstawowym rozszerzonym, CER oszacowany dla komparatora KAP2000+CIS z perspektywy płatnika wyniósł 52 268,82 zł (z perspektywy wspólnej 52 274,52 zł).

W scenariuszu podstawowym, CER oszacowany dla komparatora KAP1250+CIS z perspektywy płatnika wyniósł 47 302,57 zł (z perspektywy wspólnej 47 309,80 zł). W scenariuszu podstawowym rozszerzonym, CER oszacowany dla komparatora KAP1250+CIS z perspektywy płatnika wyniósł 50 250,87 zł (z perspektywy wspólnej 50 256,58 zł).

W przypadku **scenariusza podstawowego, cena progowa zbytu netto** produktu leczniczego Teysuno® (gdy $CER_{TEYSUNO} = CER_{KOMPATOR}$) dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt., wynosi z perspektywy płatnika:

- 2 395,70 zł (vs FU+CIS)
- 1 896,94 zł (vs KAP2000+CIS)
- 1 785,92 zł (vs KAP1250+CIS)

W przypadku **scenariusza podstawowego rozszerzonego, cena progowa zbytu netto** produktu leczniczego Teysuno® (gdy $CER_{TEYSUNO} = CER_{KOMPATOR}$) dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt., wynosi z perspektywy płatnika:

- 2 196,66 zł (vs FU+CIS)
- 2 034,12 zł (vs KAP2000+CIS)
- 1 918,99 zł (vs KAP1250+CIS)

Komentarze analityka:

- w uzupełnieniu przesłanym przez wnioskodawcę brak jest oszacowanych UCZ dla scenariusza podstawowego rozszerzonego, dlatego w tabeli umieszczono ceny z pierwotnej wersji AE wnioskodawcy.
- ceny progowe zbytu netto wyznaczono jedynie dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt., tymczasem wnioskodawca złożył wnioski na cztery EAN

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Z uwagi na znaczną niepewność co do odsetka pacjentów leczonych z powodu neutropenii przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zastosowanie terapii czynnikami G-CSF w jednym cyklu u odsetka pacjentów, u których wystąpiła neutropenia 3. lub 4. stopnia. Analizę wrażliwości przeprowadzono względem scenariusza podstawowego.

Neutropenię 3. lub 4. stopnia obserwowano u 32,3% pacjentów stosujących Teysuno® w skojarzeniu z cisplatyną oraz u 63,6% pacjentów leczonych fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną.

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy; perspektywa płatnika [wg tab. 25 AE wnioskodawcy].

Zmieniony parametr		Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów [PLN]	Względna zmiana w stosunku do wartości różnicy kosztów w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto, gdy $CER_{TEYSUNO} = CER_{KOMPARATOR}$ [zł/opakowanie]
Odsetek pacjentów leczonych z powodu neutropenii 3. lub 4. stopnia	S-1+CIS	32,3%	+ 268,79	+1,8%	-
	FU+CIS	63,6%	+ 529,60	+3,03%	2 353,20
	KC2000	32,3%	+ 268,79	+1,78%	1 754,23
	KC1250	32,3%	+ 268,79	+1,85%	1 863,28

Skróty: KC2000 – kapecytabina podawana w dawce 2 000 mg/m²/dziennie przez 14 z 21 dni cyklu, KC1250 – kapecytabina podawana w dawce 1 250 mg/m²/dziennie codziennie

Zwiększenie odsetka pacjentów otrzymujących leczenie czynnikiem G-CSF spowodowało zwiększenie kosztów całkowitych terapii o 3% dla schematu fluorouracyl + cisplatyna oraz o ok. 2% dla pozostałych schematów.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych, zweryfikowano jedynie zmiany cen komparatorów na listach leków refundowanych. Wg aktualnego wykazu (Obwieszczenie MZ z dnia 24 kwietnia 2013 r.), średni koszt dla płatnika za 1 mg leków stanowiących komparatory nieznacznie spadł w porównaniu do cen przedstawionych w AE wnioskodawcy (Obwieszczenie MZ z dnia 28 czerwca 2012 r.), dla preparatów kapecytabiny średnio o ok. 1%, dla preparatów fluorouracylu średnio o ok. 3,5%, dla preparatów cisplatyny średnio o ok. 3%. Na wykazie pojawiły się 4 nowe preparaty fluorouracylu tj. Fluorouracil Accord (fiolki 5, 10, 20 i 100ml), 3 nowe preparaty cisplatyny tj. Cisplatinum Accord (fiolki 10, 50 i 100ml), 5 nowych preparatów karboplatyny tj. Carbomedac (fiolki 5, 15, 45, 60 i 100 ml).

Powyższe zmiany miałyby nieznaczny wpływ na wyniki końcowe w AE wnioskodawcy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem AE była ocena kosztów stosowania produktu leczniczego Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną (Teysuno+cisplatyna) w terapii zaawansowanego raka żołądka w porównaniu z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną (fluorouracyl+cisplatyna) lub kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną (kapecytabina+cisplatyna). Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając brak różnic w skuteczności ocenianych terapii (patrz uwaga w Tab. 21 niniejszej AWA).

Schemat oparty na produkcie Teysuno+cisplatyna porównano do schematów: fluorouracyl+cisplatyna oraz kapecytabina+cisplatyna.

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i perspektywę wspólną (NFZ+pacjent).

Analizę wykonano w 18 tygodniowym horyzoncie czasowym (zgodnie z okresem leczenia w badaniach Ajani 2010: 4,5 cykli 28-dniowych i Seol 2009: 6 cykli 21-dniowych) w scenariuszu podstawowym i 6 miesięcznym horyzoncie czasowym (tj. 8 cykli leczenia wg ChPL Xeloda²) w scenariuszu podstawowym rozszerzonym.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.: leków, ich podania oraz działań niepożądanych (neutropenii i gorączki neutropenicznej jako różnicujących analizowane schematy leczenia).

Zastosowanie schematu Teysuno+cisplatyna wiąże się z **mniejszym kosztem**:

- względem schematu fluorouracyl+cisplatyna odpowiednio z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej: o 2 779 - 2 782 PLN w scenariuszu podstawowym i o 2 552 - 2 554 PLN w scenariuszu rozszerzonym,
- względem schematu kapecytabina (2 000 mg przez 14 dni) + cisplatyna: o 395 PLN w scenariuszu podstawowym i o 1 443 PLN w scenariuszu rozszerzonym zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej,
- względem schematu kapecytabina (1 250 mg przez 21 dni) + cisplatyna: o 193 PLN w scenariuszu podstawowym i o 658 PLN w scenariuszu rozszerzonym zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej

Stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z mniejszym kosztem niż stosowanie schematów alternatywnych, przy czym wyższy koszt tych drugich wynika głównie z wysokich kosztów podawania leków (szczególnie w przypadku schematu fluorouracyl + cisplatyna). Natomiast koszt wnioskowanego leku przewyższa koszty nabycia komparatorów.

Największy wpływ na koszty całkowite terapii ma długość okresu leczenia pacjentów, co jest związane z liczbą podanych dawek leku. W analizie wrażliwości rozważano wpływ odsetka pacjentów, u których będzie zastosowane leczenie neutropenii na koszty terapii. Stwierdzono niewielki wpływ takiej zmiany na całkowity koszt terapii, tj. zwiększenie kosztów o 2-3%.

W przypadku **scenariusza podstawowego, cena progowa zbytu netto** produktu leczniczego **Teysuno®** (gdy $CER_{TEYSUNO} = CER_{KOMPARATOR}$) wynosi z perspektywy płatnika: 2 395,70 zł (vs FU+CIS), 1 896,94 zł (vs KAP2000+CIS), 1 785,92 zł (vs KAP1250+CIS) dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt

W przypadku **scenariusza podstawowego rozszerzonego, cena progowa zbytu netto** produktu leczniczego **Teysuno®** (gdy $CER_{TEYSUNO} = CER_{KOMPARATOR}$) wynosi z perspektywy płatnika: 2 196,66 zł (vs FU+CIS), 2 034,12 zł (vs KAP2000+CIS), 1 918,99 zł (vs KAP1250+CIS) dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt.

Jedynym zastrzeżeniem, jakie można sformułować pod adresem analizy jest brak podjęcia próby oszacowania efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość. Wnioskodawca nie uzasadnił powodów odstąpienia od przeprowadzenia takiego oszacowania i ograniczenia się tylko do oszacowania wyników zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (założono brak różnic w skuteczności ocenianych terapii, w ślad za wynikami analizy klinicznej). Jednakże odmienny profil bezpieczeństwa oraz różne drogi podawania porównywanych interwencji mogłyby mieć wpływ na jakość życia leczonych pacjentów, stąd możnaby rozważyć w niniejszej analizie próbę przeprowadzenia analizy użyteczności.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

"Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Teysuno® (tegafur+gimeracyl+oteracyl) w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka."

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka. W analizie populację docelową obliczono wykorzystując dostępne dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów a następnie ekstrapolowano na kolejne lata wykorzystując logarytmiczną funkcję trendu.

Perspektywa

² W ChPL Teysuno nie określono liczby cykli leczenia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013-2015).

Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch wariantach: podstawowym i rozszerzonym, wyodrębnionych ze względu na różną długość leczenia

W obu wariantach analizowano dwa scenariusze wydatków płatnika:

- scenariusz istniejący – aktualnie realizowany, bez refundacji Teysuno®
- scenariusz nowy – po wprowadzeniu Teysuno® do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

Założono, że wprowadzenie refundacji preparatu Teysuno® będzie wiązało się z częściowym przejściem rynku kapecytabiny, z uwagi na:

1. Niższą cenę fluorouracylu z punktu widzenia ośrodków prowadzących leczenie
2. Ustabilizowaną pozycję rynkową kapecytabiny. Kapecytabina jest stosowana w chemioterapii zaawansowanego raka żołądka od ponad trzech lat. Wzrost udziałów leku w tym okresie był najprawdopodobniej wynikiem przejścia rynku fluorouracylu, głównie ze względu na prostszy schemat podania (kapecytabina – doustnie, fluorouracyl – dożylnie). Należy spodziewać się, że wprowadzenie kolejnego doustnego leku z grupy pochodnych pirymidyny nie będzie wiązało się z dalszym zmniejszeniem zapotrzebowania na fluorouracyl.

Przyjęto, że po dwóch latach od wydania decyzji refundacyjnej zapotrzebowanie osiągnie stały 20% poziom, wynikający z przejścia rynku kapecytabiny.

Dodatkowo przedstawiono dwa skrajne warianty wydatków płatnika w scenariuszu nowym, uzależnione docelowym poziomem zapotrzebowania na Teysuno® w rynku leków stosowanych w chemioterapii zaawansowanego raka żołądka, tj.: scenariusz minimalnych wydatków (25% rynku) oraz scenariusz maksymalnych wydatków (15% rynku).

Za najbardziej prawdopodobny scenariusz po wprowadzeniu refundacji leku uznano stopniowe przejście rynku kapecytabiny. Głównymi argumentami przemawiającymi za przyjętą strategią analityczną były: podobny mechanizm działania, droga podania oraz koszt leczenia.

W celu określenia schematów zawierających kapecytabinę posłużono się wynikami badania Sequence z 2009 roku. Schematy terapeutyczne stosowane w I linii leczenia pacjentów na raka żołądka w Polsce zawierające kapecytabinę obejmowały: kapecytabinę+cisplatynę (CX), kapecytabinę+doksorubicynę+mitomycynę (XAM), epirubicynę+oksaliplatynę+kapecytabinę (EOX). Przyjęto dwa mechanizmy substytucji: odbiór udziałów tylko schematom dwulekowym (kapecytabina + cisplatyna) oraz wszystkim schematom zawierającym kapecytabinę.

W analizie BIA założono, że terapia produktem leczniczym Teysuno będzie refundowana w ramach nowo utworzonej odrębnej grupy limitowej, z limitem w cenie preparatu Teysuno.

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

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

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników w oparciu o następujące parametry.

1. *Częstość zaawansowanego raka żołądka na poziomie 95%*. W ramach analizy wrażliwości założono, że liczba przypadków zaawansowanego raka żołądka będzie stanowiła 95% wszystkich przypadków raka żołądka odnotowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów. W analizie podstawowej założono wartość niższą - 90%.

2. *Docelowy udział kapecytabiny w rynku leków stosowanych w chemioterapii zaawansowanego raka żołądka*. W analizie wrażliwości testowano wartości skrajne 15% i 25%. W podstawowym wariantcie analizy założono, że zapotrzebowanie na kapecytabinę docelowo osiągnie 20% rynku.

3. *Zmniejszone dawkowanie kapecytabiny*. Zgodnie z ChPL kapecytabina może być stosowana w dwóch dawkach. W analizie podstawowej przyjęto dawkę 2 x 1 000 mg/m²/dzień, w analizie wrażliwości – 2 x 625 mg/m²/dzień.

Koszty

W analizie wpływu na budżet zidentyfikowano następujące koszty różnicujące: koszty substancji czynnych oraz koszty podania leków.

*Koszty substancji czynnych***Tabela 27. 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

Tabela 28. Koszty nabycia substancji czynnych [na podstawie Tab. 7 Analizy BIA Wnioskodawcy]

Substancja czynna	Dawka [mg/m ²]	Droga podania	Dług. cyklu [dni]	Zużycie leku/cykl [mg]**	Koszt 1 mg [zł] † [13]	Koszt/cykl [zł]	Wariant podstawowy		Wariant rozszerzony	
							Liczba cykli/pacj.	Całk. koszt/pacj. [zł]	Liczba cykli/pacj.	Całk. koszt/pacj. [zł]
TEYSUNO + CISPLATYNA										
Teysuno	2 x 25/dzień przez 21 dni [11]	Doustnie	28	1 859	1,1143	2 071	4,5 [14]	9 664	6	12 425
Cisplatyna	75 x 1/28 dni [11]	dożylnie		133	0,8476	113		563		675
łącznie						2 183		10 227		13 100
KAPECYTABINA + CISPLATYNA										
Kapecytabina	2 x 1000/dzień przez 14 dni * [6]	doustnie	21	49 560	0,0317	1 570	6 [15]	9 420	8	12 560
Cisplatyna	70 x 1/21 dni [6]	dożylnie		124	0,8476	105		630		840
łącznie						1 675		10 050		13 400
KAPECYTABINA + DOKSORUBICYNĄ + MITOMYCYNĄ										
kapecytabina	1000 x 2/dzień przez 14 dni * [6]	doustnie	21	49 560	0,0317	1 570	6±	9 420	8	12 560
doksorubicyna	30 x 2/21 dni 16	dożylnie		106	0,8699	92		1 109		1 478
Mitomycyna	10 x 1/21 dni 16	dożylnie		18	6,4718	115		687		916
łącznie						1 777		11 216		14 954
EPIRUBICYNĄ + KAPECYTABINĄ + OKSALIPLATYNĄ										
epirubicyna	50 x 1/21 dni 17	dożylnie	21	89	2,9771	263	6±	1 581	8	2 108
kapecytabina	625 x 2/dzień przez 21 dni 17	doustnie		2 213	0,0317	70		8 831		11 775
oksaliplatyna	130 x 1/21 dni 17	dożylnie		230	1,4488	333		2 000		2 667
łącznie						667		12 412		16 549

* ChPL Xeloda dopuszcza stosowanie dwóch schematów dawkowania kapecytabiny, 2 x 1 000 mg/m²/dzień przez 14 dni lub 2 x 625 mg/m²/dzień przez 21 dni. W analizie podstawowej przyjęto wyższą dawkę (2 000 mg/m²/dzień), mając na uwadze dane z badań klinicznych oraz dane AOTM [raport AOTM-OT-431-1, Mi Seol 2009, Lee 2012]. Dawkę niższą (1 250 mg/m²/dzień) zastosowano w analizie wrażliwości.

** Przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów wynosi 1,77 m² (na podstawie danych z badania FLAGS).

† Koszt 1 mg substancji czynnych wyznaczono na podstawie średniej dopłaty NFZ do 1 mg leku, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 28 czerwca 2012 r.

‡ Założono, że liczba cykli dla różnych schematów zawierających kapecytabinę będzie równa liczbie cykli w schemacie kapecytabina + cisplatyna.

Koszty podania leków

Założono, że leki wymagające podania dożylnego, będą podawane w trybie hospitalizacji onkologicznej dorosłych wycenionej w katalogu świadczeń podstawowych w leczeniu szpitalnym, w chemioterapii.

Tabela 29. Koszt jednorazowego dożylnego podania leku w ramach hospitalizacji onkologicznej [Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r.]

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]
hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	5.08.05.0000002	11	52	572

Ze względu na doustne przyjmowanie Teysuno® oraz kapecytabiny, podanie tych leków nie wiąże się z dodatkowymi kosztami. W poniższej tabeli przedstawiono koszty podania leków objętych analizą.

Tabela 30. Roczne koszty podania leków [na podstawie Tab. 9 Analizy BIA Wnioskodawcy]

Schemat chemioterapii	Liczba hospitalizacji/cykl	Wariant podstawowy		Wariant rozszerzony	
		Całkowita liczba hospitalizacji/pacjenta	Koszt hospitalizacji [zł]	Całkowita liczba hospitalizacji/pacjenta	Koszt hospitalizacji [zł]
Teysuno® + cisplatyna	1	5	2 860	6	3 432
kapecytabina + cisplatyna	1	6	3 432	8	4 576
kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna	2	12	6 864	16	9 152
epirubicyna + kapecytabina + oksaliplatyna	1	6	3 432	8	4 576

Ograniczenia według wnioskodawcy

- "Ograniczenia przeprowadzonej analizy, w głównej mierze wiążą się z oszacowaniem docelowej liczby pacjentów, którzy będą stosować preparat Teysuno® po wprowadzeniu refundacji. Przy oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych: Krajowy Rejestr Nowotworów – oszacowanie liczby przypadków raka żołądka diagnozowanych w ciągu roku oraz badanie Sequence – oszacowanie liczby pacjentów leczonych kapecytabiną w różnych schematach chemioterapii. Dane z badania Sequence ograniczone są do roku 2009. W tym okresie łączny udział kapecytabiny, niezależnie od schematu leczenia, wyniósł 8%. Założono, że w kolejnych latach zapotrzebowanie na kapecytabinę będzie rosło. Argumentować to można:
 - pozytywną rekomendacją Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie finansowania kapecytabiny w leczeniu zaawansowanego raka żołądka;
 - odbiosem części udziałów terapiom z zastosowaniem 5-fluorouracylu, z powodu prostszego i bezpieczniejszego sposobu podania leku".
- "W analizie założono, że w roku 2011 (po ponad dwóch latach od wydania rekomendacji AOTM) rynek kapecytabiny ulegnie wysyceniu i osiągnie 20% udziałów w rynku leków stosowanych w chemioterapii zaawansowanego raka żołądka. Ze względu na brak empirycznych dowodów potwierdzających spodziewany docelowy udział kapecytabiny, parametr ten analizowano w trzech wariantach: podstawowym (20%) oraz minimalnym (15%) i maksymalnym (25%) w analizie wrażliwości."
- "Wg danych NFZ wydatki refundacyjne na kapecytabinę w 2011 roku wyniosły ok. 40 mln zł, co odpowiada zapotrzebowaniu w wysokości ok. 5,1 tys. pacjentów. Biorąc pod uwagę, iż rak żołądka jest jednym z czterech wskazań leku (obok raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy, raka piersi), oszacowana w analizie liczba 917 pacjentów stosujących kapecytabinę jest zbieżna z danymi NFZ."
- "Uznano, że najbardziej prawdopodobnym scenariuszem po wprowadzeniu refundacji preparatu Teysuno® będzie częściowe przejęcie rynku leku z tej samej grupy terapeutycznej – kapecytabiny. Przyjęto, że po dwóch latach od wydania decyzji refundacyjnej zapotrzebowanie osiągnie stały poziom, wynikający z przejścia rynku kapecytabiny. Pomimo podobnych kosztów leczenia oraz mechanizmu

działania uznano, że refundacja preparatu Teysuno® spowoduje zastąpienie 20% (15% i 25% w scenariuszach skrajnych) zapotrzebowania na kapecytabinę. Przyjęte założenie można tłumaczyć m.in. ustabilizowaną pozycją kapecytabiny na rynku chemioterapeutyków. Ponadto należy spodziewać się, że strategia marketingowa producenta kapecytabiny, firmy Roche Pharma AG, o ugruntowanej i wysokiej pozycji na polskim rynku farmaceutycznym, prowadzona jest na znacznie szerszą skalę; również ze względu na szersze zastosowanie leku (rak żołądka, rak okrężnicy, rak jelita grubego i odbytnicy, rak piersi)."

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak komentarza
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak komentarza
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak komentarza
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak komentarza
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak komentarza
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych NFZ odnośnie sprzedaży leku
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek posiada udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wg wnioskodawcy „postać farmaceutyczna leku i jego skład w istotny sposób wpływają na dodatkowy efekt zdrowotny – zwiększone bezpieczeństwo leczenia w porównaniu z fluorouracylem”
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak komentarza
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Brak komentarza
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak komentarza
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak komentarza

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

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

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Ok . 4 550
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 4 550 Rok 2: 4 531 Rok 3: 4 514
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 91 Rok 2: 181 Rok 3: 180

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w dwóch wariantach: podstawowym i rozszerzonym, wyodrębnionych ze względu na różną długość leczenia.

Zdaniem eksperta przygotowującego opinię dla AOTM, maksymalna liczebność populacji leczona Teysuno i cisplatyną wyniosłaby 1 000 – 1 500. Jednak, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego finansowaniu liczba ta byłaby znacznie mniejsza, ponieważ chemioterapia trójlekowa (np. EOX) jest zasadniczym sposobem terapii raka żołądka, a w przypadku stosowania schematów dwulekowych zawierających cisplatynę preferowaną fluoropirymidyną będzie kapecytabina.

Wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia (pismo z dnia 21.03.2013 r.), w roku 2010 rozpoznano 2 968 przypadków raka żołądka (wszystkie przypadki, bez wyszczególnienia postaci zaawansowanej), w roku 2011 – 3 272, a w roku 2012 – 3 601. Rozpoznanie dotyczą kodu ICD-10 C16.X (rozpoznanie główne lub współistniejące) w ramach produktów kontraktowych chemioterapii.

5.3.1.1. Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym średnią liczbę cykli przypadającą na pacjenta (4,5 w schemacie z Teysuno® i 6 w schematach z kapecytabiną) oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący - wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	9 926 095	9 892 418	9 848 690
Teysuno®	0	0	0
Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	3 895 320	3 881 592	3 864 432
Teysuno®	0	0	0
ŁĄCZNIE	13 821 415	13 774 010	13 713 122

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy - wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Odbiór udziałów schematom dwulekowym			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	9 942 165	9 924 451	9 880 582
Teysuno®	928 590	1 851 044	1 842 862
Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	3 843 382	3 778 060	3 761 358
Teysuno®	259 688	517 660	515 372
ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	13 785 547	13 702 511	13 641 940
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 188 278	2 368 704	2 358 234

Odbiór udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	9 862 076	9 764 978	9 721 815
Teysuno®	928 590	1 851 044	1 842 862
Koszty podania chemioterapii	3 765 476	3 622 934	3 606 918
Teysuno®	259 688	517 660	515 372
ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	13 627 552	13 387 912	13 328 732
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 188 278	2 368 704	891 208

Zakładając stopniowe zastępowanie rynku kapecytabiny w schematach dwulekowych preparatem Teysuno®, łączne koszty chemioterapii z perspektywy NFZ wyniosą kolejno **13,78; 13,70** oraz **13,64** mln PLN w latach 2013-2015.

Zakładając stopniowe zastępowanie rynku kapecytabiny we wszystkich stosowanych schematach preparatem Teysuno®, łączne koszty chemioterapii z perspektywy NFZ wyniosą kolejno **13,63; 13,39** oraz **13,33** mln PLN w latach 2013-2015.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza podst. w wariancie podstawowym

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Odbiór udziałów schematom dwulekowym			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	16 070	32 033	31 892
Teysuno®	928 590	1 851 044	1 842 862
Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-51 938	-103 532	-103 074
Teysuno®	259 688	517 660	515 372
ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	-35 868	-71 499	-71 183
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 188 278	2 368 704	2 358 234
Odbiór udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-64 020	-127 440	-126 876
Teysuno®	928 590	1 851 044	1 842 862
Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-129 844	-258 658	-257 514
Teysuno®	259 688	517 660	515 372
ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	-193 864	-386 098	-384 390
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 188 278	2 368 704	2 358 234

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne w wariancie podstawowym

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant minimalny	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Odbiór udziałów schematom dwulekowym			
	Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	20 087	40 042	39 865
	Teysuno®	1 160 737	2 313 805	2 303 578
	Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-64 922	-129 415	-128 843
	Teysuno®	324 610	647 075	644 215
	ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	-44 835	-89 373	-88 978
	ŁĄCZNIE Teysuno®	1 485 347	2 960 880	2 947 793
	Odbiór udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną			
	Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-80 025	-159 300	-158 595
	Teysuno®	1 160 737	2 313 805	2 303 578
	Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-162 305	-323 323	-321 893
	Teysuno®	324 610	647 075	644 215
	ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	-242 330	-482 623	-480 488

		ŁĄCZNIE Teysuno®	1 485 347	2 960 880	2 947 793
Wariant maksymalny	Odbiór udziałów schematom dwulekowym				
	Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	12 052	24 025	23 919	
	Teysuno®	696 442	1 388 283	1 382 147	
	Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-38 953	-77 649	-77 306	
	Teysuno®	194 766	388 245	386 529	
	ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	-26 901	-53 624	-53 387	
	ŁĄCZNIE Teysuno®	891 208	1 776 528	1 768 676	
	Odbiór udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną				
	Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-48 015	-95 580	-95 157	
	Teysuno®	696 442	1 388 283	1 382 147	
	Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-97 383	-193 994	-193 136	
	Teysuno®	194 766	388 245	386 529	
	ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	-145 398	-289 574	-288 293	
	ŁĄCZNIE Teysuno®	891 208	1 776 528	1 768 676	

Po uwzględnieniu oszczędności z tytułu obniżenia kosztów podania leków, budżet NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów zmniejszy się w 2013 roku o ok. **35,9 tys. PLN** (war. min. 44,8; war. maks. 26,9), w 2014 o ok. **71,5 tys. PLN** (war. min. 89,4; war. maks. 53,6) oraz w 2015 o ok. **71,2 tys. PLN** (war. min. 89,0; war. maks. 53,4).

Po uwzględnieniu oszczędności z tytułu obniżenia kosztów podania leków, budżet NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów zmniejszy się w 2013 roku o ok. **193,9 tys. PLN** (war. min. 242,3; war. maks. 145,4), w 2014 o ok. **386,1 tys. PLN** (war. min. 482,6; war. maks. 289,6) oraz w 2015 o ok. **384,4 tys. PLN** (war. min. 480,5; war. maks. 288,3).

5.3.1.2. Wariant rozszerzony

W wariantcie rozszerzonym długość leczenia odpowiada liczbie cykli określonej Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina), tj. 8 cyklom (6 miesięcy leczenia), co jest równorzędne 6 cyklom w schemacie z Teysuno®.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący - wariant rozszerzony

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	13 234 794	13 189 890	13 131 587
Teysuno®	0	0	0
Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	5 193 760	5 175 456	5 152 576
Teysuno®	0	0	0
ŁĄCZNIE	18 428 554	18 365 346	18 284 163

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy - wariant rozszerzony

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Odbiór udziałów schematom dwulekowym			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	13 207 623	13 135 729	13 077 665
Teysuno®	1 189 523	2 371 186	2 360 705
Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	5 089 885	4 968 392	4 946 427
Teysuno®	311 626	621 192	618 446
ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	18 297 508	18 104 121	18 024 092
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 501 149	2 992 378	2 979 152
Odbiór udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	13 100 837	12 923 098	12 865 975
Teysuno®	1 189 523	2 371 186	2 360 705

Leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

Koszty podania chemioterapii	4 986 010	4 761 557	4 740 507
Teysuno®	311 626	621 192	618 446
ŁĄCZNIE	18 086 847	17 684 655	17 606 482
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 501 149	2 992 378	2 979 152

Zakładając stopniowe zastępowanie rynku kapecytabiny w schematach dwulekowych preparatem Teysuno®, łączne koszty chemioterapii z perspektywy NFZ wyniosą kolejno **18,30; 18,10** oraz **18,02 mln PLN** w latach 2013-2015.

Zakładając stopniowe zastępowanie rynku kapecytabiny we wszystkich stosowanych schematach preparatem Teysuno®, łączne koszty chemioterapii z perspektywy NFZ wyniosą kolejno **18,09; 17,68** oraz **17,61 mln PLN** w latach 2013-2015

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - analiza podst. w wariancie rozszerzonym

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Odbiór udziałów schematom dwulekowym			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-27 170	-54 161	-53 922
Teysuno®	1 189 523	2 371 186	2 360 705
Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-103 875	-207 064	-206 149
Teysuno®	311 626	621 192	618 446
ŁĄCZNIE(w tym wnioskowany lek)	-131 046	-261 225	-260 071
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 501 149	2 992 378	1 125 861
Odbiór udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną			
Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-133 956	-266 792	-265 612
Teysuno®	1 189 523	2 371 186	2 360 705
Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-207 750	-413 899	-412 069
Teysuno®	311 626	621 192	618 446
ŁĄCZNIE(w tym wnioskowany lek)	-341 707	-680 692	-677 681
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 501 149	2 992 378	2 979 152

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne w wariancie rozszerzonym

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant minimalny	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Odbiór udziałów schematom dwulekowym			
	Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-33 963	-67 702	-67 403
	Teysuno®	1 486 904	2 963 982	2 950 882
	Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-129 844	-258 830	-257 686
	Teysuno®	389 532	776 490	773 058
	ŁĄCZNIE(w tym wnioskowany lek)	-163 807	-326 532	-325 089
	ŁĄCZNIE Teysuno®	1 876 436	3 740 472	3 723 940
	Odbiór udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną			
	Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-167 445	-333 490	-332 015
	Teysuno®	1 486 904	2 963 982	2 950 882
	Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-259 688	-517 374	-515 086
	Teysuno®	389 532	776 490	773 058
	ŁĄCZNIE(w tym wnioskowany lek)	-427 133	-850 864	-847 101
ŁĄCZNIE Teysuno®	1 876 436	3 740 472	3 723 940	
Wariant maksymalny	Odbiór udziałów schematom dwulekowym			
	Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-20 378	-40 621	-40 442
	Teysuno®	892 142	1 778 389	1 770 529
	Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-77 906	-155 298	-154 612

	Teysuno®	233 719	465 894	463 835
	ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	-98 284	-195 919	-195 053
	ŁĄCZNIE Teysuno®	2 244 283	2 234 364	1 125 861
Odbiór udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną				
	Koszty nabycia substancji czynnych [zł] (w tym wnioskowany lek)	-100 467	-200 094	-199 209
	Teysuno®	892 142	1 778 389	1 770 529
	Koszty podania chemioterapii (w tym wnioskowany lek)	-155 813	-310 424	-309 052
	Teysuno®	233 719	465 894	463 835
	ŁĄCZNIE (w tym wnioskowany lek)	-256 280	-510 519	-508 261
	ŁĄCZNIE Teysuno®	1 125 861	2 244 283	2 234 364

Po uwzględnieniu oszczędności z tytułu obniżenia kosztów podania leków, budżet NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów (odbior udziałów schematom dwulekowym) zmniejszy się w 2013 roku o ok. **131,0 tys. PLN** (war. min: 163,8; maks: 98,3), w 2014 o ok. **261,2 tys. PLN** (war. min: 326,5; maks: 195,9) oraz w 2015 o ok. **260,0 tys. PLN** (war. min: 325,1; maks: 195,0).

Po uwzględnieniu oszczędności z tytułu obniżenia kosztów podania leków, budżet NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów (odbior udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną) zmniejszy się w 2013 roku o ok. **341,7 tys. PLN** (war. min: 427,1; maks: 256,3), w 2014 o ok. **680,7 tys. PLN** (war. min: 850,9; maks: 510,5) oraz w 2015 o ok. **677,7 tys. PLN** (war. min: 847,1; maks: 508,3).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych, zweryfikowano jedynie zmiany cen komparatorów na listach leków refundowanych. Wg aktualnego wykazu (Obwieszczenie MZ z dnia 24 kwietnia 2013 r.), średni koszt dla płatnika za 1 mg leków stanowiących komparatory nieznacznie spadł w porównaniu do cen przedstawionych w AE wnioskodawcy (Obwieszczenie MZ z dnia 28 czerwca 2012 r.), dla preparatów kapecytabiny średnio o ok. 1%, dla preparatów fluorouracylu średnio o ok. 3,5%, dla preparatów cisplatyny średnio o ok. 3%. Na wykazie pojawiły się 4 nowe preparaty fluorouracylu tj. Fluorouracil Accord (fiolki 5, 10, 20 i 100ml), 3 nowe preparaty cisplatyny tj. Cisplatinum Accord (fiolki 10, 50 i 100ml), 5 nowych preparatów karboplatyny tj. Carbomedac (fiolki 5, 15, 45, 60 i 100 ml).

Powyższe zmiany miałyby nieznaczny wpływ na wyniki końcowe w BIA wnioskodawcy.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Teysuno® (tegafur+gimeracyl+oteracyl) w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Populację docelową stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka. W analizie populację docelową obliczono wykorzystując dostępne dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów a następnie ekstrapolowano na kolejne lata wykorzystując logarytmiczną funkcję trendu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Analizę przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013-2015).

W wariantcie podstawowym, w przypadku wprowadzenia refundacji leku Teysuno i przejściu udziałów schematów dwulekowych, oszczędności w budżecie NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów wyniosą w 2015 roku ok. **71 tys. zł** (w wariantach skrajnych 89 tys. zł i 53 tys. zł), natomiast przy przejściu udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną, oszczędności wyniosą w 2015 roku ok. **384 tys. zł** (w wariantach skrajnych 480 tys. zł i 288 tys. zł).

W wariantcie rozszerzonym, w przypadku wprowadzenia refundacji leku Teysuno i przejściu udziałów schematów dwulekowych, oszczędności w budżecie NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów wyniosą w 2015 roku ok. **260 tys. zł**. (w wariantach skrajnych 325 tys. zł i 195 tys. zł.), natomiast przy przejściu udziałów wszystkim schematom z kapecytabiną, oszczędności wyniosą w 2015 roku ok. **678 tys. zł**. (wariantach skrajnych ok. 847 tys. zł i 508 tys. zł.).

Generowane oszczędności wynikają z obniżenia kosztów podania leków (sc. podstawowy) oraz obniżenia kosztów nabycia i podania leków (sc. rozszerzony).

Główne ograniczenie przeprowadzonej analizy wg autorów oraz analityka Agencji, wiąże się z oszacowaniem docelowej liczby pacjentów, którzy będą stosować preparat Teysuno® po wprowadzeniu refundacji, stąd autorzy rozważyli dwa scenariusze skrajne, w których docelowy udział Teysuno® jest równy 15 i 25% rynku kapecytabiny.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Prescrire (Francja), 2013	Tegafur+gimeracyl+oteracyl (Teysuno®)	Przegląd literatury	Adnotacja „ <i>nic nowego</i> ” Na podstawie 2 badań, nie stwierdzono wymiernych korzyści stosowania Teysuno w porównaniu do kapecytabiny. Stosowanie Teysuno wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w obrębie układu pokarmowego, przy jednoczesnym rzadszym występowaniu zaburzeń czucia dłoni i stóp. Pacjentom z zaawansowanym rakiem żołądka, zaleca się leczenie doustne kapecytabiną.

W wytycznych NCCN 2013, AUGIS/BSG/BASO 2011, CCO 2010 oraz ESMO 2010 brak jest rekomendacji odnośnie wnioskowanego leku w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. W przypadku wytycznych PUO/PTOK 2011 również brak jest rekomendacji odnośnie zastosowania wnioskowanego leku w rozpatrywanym wskazaniu. Zawarto jedynie informację, iż chemioterapia uzupełniająca może nieznacznie wydłużyć czas przeżycia w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym, jednak samodzielnej CTH pooperacyjnej, bez leczenia przedoperacyjnego, nie można uznać za standardowe i zalecane postępowanie. Ponadto, doświadczenie japońskie z lekiem S-1 wskazuje na poprawę rokowania po zastosowaniu uzupełniającej CTH, nie ma to jednak przeniesienia na populację nieazjatycką. Brak rekomendacji wynika prawdopodobnie z faktu, iż S-1 jest stosunkowo nowym lekiem, o nieugruntowanej pozycji w onkologii.

Jedynie w biuletynie Prescrire odnaleziono informację, iż w przypadku zaawansowanego raka żołądka zalecane jest stosowanie kapecytabiny zamiast tegafuru+gimeracylu+oteracylu, gdyż nie stwierdzono jego korzystnego stosunku efektów zdrowotnych do ponoszonego ryzyka.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja), 2012	tegafur/gimeracyl/oteracyl 15mg/4.35mg/11.8mg i 20mg/5.8mg/15.8mg	Zalecenia: Tegafur+gimeracyl+oteracyl (Teysuno®) zaakceptowany do ograniczonego zastosowania w ramach NHS Scotland.

	kapsułki twarde (Teysuno®) podawane w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka u dorosłych	Ograniczenie: Pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka, którzy nie kwalifikują się do I linii leczenia schematem zawierającym antracyklinę, fluorouracyl i związku platyny. <u>Uzasadnienie:</u> W wielośrodkowym, otwartym badaniu z randomizacją, na populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka tegafur+gimeracyl+oteracyl w skojarzeniu z cisplatyną wykazano równoważność w porównaniu do dożylnego podania fluoropirymidyny w skojarzeniu z cisplatyną pod względem przeżycia całkowitego
HAS (Francja) 2012	TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, gélule. Boîte de 42 (CIP : 219 461 7) TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, gélule. Boîte de 126 (CIP : 219 462 3) TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg, gélule. Boîte de 42 (CIP : 219 464 6) TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg, gélule. Boîte de 84 (CIP : 219 465 2)	Rekomendacja negatywna odnośnie wpisania leku na listę leków refundowanych <u>Uzasadnienie:</u> brak korzyści klinicznych. Ograniczone dane nie pozwalają ocenić skuteczności Teysuno w porównaniu do FU, gdyż dawkowanie cisplatyny różni się w przypadku tych dwóch leków. Lek nie ma jeszcze miejsca w strategii terapeutycznej raka żołądka, ze względu na brak danych odnośnie jego stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, w tym trastuzumabu, epirubicyny i docetakselu.

Odnaleziono dwie rekomendacje finansowe dotyczące zastosowania S-1 w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Pierwsza, wydana przez SMC w 2012 jest pozytywna i zaleca stosowanie wnioskowanego leku w zaawansowanym raku żołądka, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do I linii leczenia schematem zawierającym antracyklinę, fluorouracyl i związku platyny. Druga z odnalezionych rekomendacji, wydana przez HAS w 2012 jest negatywna, uzasadniono ją brakiem korzyści klinicznych.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące tegafur+gimeracyl+oteracyl (Teysuno®) w leczeniu w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Francja	Prescrire 2013			+	Adnotacja „ <i>nic nowego</i> ” Na podstawie 2 badań, nie stwierdzono wymiernych korzyści stosowania Teysuno w porównaniu do kapecytabiny. Stosowanie Teysuno wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w obrębie układu pokarmowego, przy jednoczesnym rzadszym występowaniu zaburzeń czucia dłoni i stóp. Pacjentom z zaawansowanym rakiem żołądka, zaleca się leczenie doustne kapecytabiną.
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC, 2012		+		Ograniczenie: pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka, którzy nie kwalifikują się do I linii leczenia schematem zawierającym antracyklinę, fluorouracyl i związku platyny.
	Francja	HAS, 2012			+	Uzasadnienie: brak korzyści klinicznych

W biuletynie Prescrire z roku 2013 odnaleziono informację, iż lek Teysuno nie wykazuje korzystniejszego stosunku efektów zdrowotnych do ponoszonego ryzyka w porównaniu do kapecytabiny. Autorzy sugerują raczej pozostanie przy kapecytabinie. Lek opatrzono adnotacją „*nic nowego*”.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Nazwa leku	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	tak	100%	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				

Leczenie, w skojarzeniu z cisplatiną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Belgia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)	tak	100%	brak	brak
Bulgaria	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)	tak	100%	Brak informacji	brak
Cypr	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Czechy	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Dania	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Tak	100%	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Estonia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Finlandia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Tak	42%	Standardowy poziom refundacji przez pierwsze 3 lata	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Francja	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak

Leczenie, w skojarzeniu z cisplatiną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Grecja	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Hiszpania	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Holandia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Irlandia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)	tak	100%	brak	brak
Islandia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Litwa	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Luksemburg	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				

	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Liechtenstein	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Łotwa	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Malta	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Niemcy	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Tak	100%	Większość pacjentów płaci 10 euro za opakowanie	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)	tak	100%	Większość pacjentów płaci 10 euro za opakowanie	brak
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Norwegia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	nie	0%	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Portugalia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Rumunia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)	tak	100%	brak	brak
Słowacja	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak


	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)	tak	100%	brak	brak
Słowenia	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)	tak	100%	brak	brak
Szwajcaria	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Szwecja	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Tak	100%	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				
Węgry	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)	tak	100%	brak	brak
Wielka Brytania	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)	tak	100%	brak	brak
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)	nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)	tak	100%	Cena w funtach	brak
Włochy	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (42 kaps.)	Nie	brak	brak	brak
	TEYSUNO 15mg/4,35mg/11,8mg (126 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (42 kaps.)				
	TEYSUNO 20mg/5,8mg/15,8mg (84 kaps.)				

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Teysuno® jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany ze 100% odpłatnością, w przypadku niektórych krajów, refundacja dotyczy tylko wybranej/ych dawki/ek. W Finlandii Teysuno® jest finansowany na standardowym poziomie refundacji przez pierwsze 3 lata. W Niemczech, w przypadku trzech rodzajów dawek, większość pacjentów płaci 10 euro za opakowanie leku. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 4 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany ze 100% odpłatnością (refundacja dotyczy jedynie dawki 20mg/5,8mg/15,8mg – 84 kaps.).

11. Opinie ekspertów

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Teysuno w zaawansowanym raku żołądka.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<ol style="list-style-type: none"> „Skojarzenie ocenianego leku z cisplatyną jest pod względem skuteczności równoważne skojarzeniu fluorouracylu z cisplatyną” „Skojarzenie ocenianego leku z cisplatyną wiąże się z mniejszą częstością niektórych objawów niepożądanych (zgony z powodu toksyczności, poważne objawy niepożądane, neutropenia, małopłytkowość, hipokaliemia, zapalenie jamy ustnej, zapalenie śluzówek, hipofosfatemia, hipomagnezemia) niż skojarzenie fluorouracylu z cisplatyną” „Oceniany lek ma wygodniejszą niż fluorouracyl drogę podawania (doustna a nie dożylna)” 	<ol style="list-style-type: none"> „Wprawdzie nie ustalono optymalnego schematu chemioterapii stosowanego u chorych na zaawansowanego raka żołądka ale skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem, z którym równoważną efektywność wykazano dla ocenianego leki skojarzonego z cisplatyną, nie jest schematem najczęściej wykorzystywanym ponieważ: <ul style="list-style-type: none"> – Zgodnie z wynikami metaanalizy oceniającej wartość chemioterapii zaawansowanego raka żołądka (Wagner AD i wsp. J Clin Oncol 2006; 24: 2903) programy trójlekowe (antracyklina, fluorouracyl i cisplatyna) są nieco skuteczniejsze w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego niż programy dwulekowe (fluorouracyl i cisplatyna); – Zgodnie z wynikami metaanalizy (Okines AFC i wsp. Ann Oncol 2009; 20: 1529) kapecytabina jest nieco skuteczniejsza w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego od fluorouracylu – kapecytabina może zatem zastąpić fluorouracyl i także jest lekiem podawanym doustnie; – Skojarzenie kapecytabiny z pochodną platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) oraz epirubicyną jest najczęściej rekomendowanym schematem leczenia zaawansowanego raka żołądka” „Mniejsza w niektórych aspektach toksyczność skojarzenia leku badanego z cisplatyną w porównaniu do skojarzenia fluorouracylu z cisplatyną wykazana w badaniu rejestracyjnym może wynikać z różnicy w dawce cisplatyny pomiędzy schematem badanym a schematem zastosowanym w grupie kontrolnej (75 vs 100 mg/m²). Należy także zauważyć, że dawki leków w schemacie zawierającym skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem w chemioterapii zaawansowanego raka żołądka zwykle wynoszą dla cisplatyny 80 mg/m² w dniu 1 i dla fluorouracylu 800 mg/m² w dniach 1-5, a w schemacie zastosowany w grupie kontrolnej badania rejestracyjnego ocenianego leku dawki obu cytostatyków były większe i wynosiły, odpowiednio 100 mg/m² w dniu 1 i 1000 mg/m² dziennie w dniach 1-5 – to mogło powodować większą toksyczność leczenia w grupie kontrolnej.” „Nie znalazłem danych dotyczących porównania jakości życia chorych leczonych skojarzeniem ocenianego leku z cisplatyną w porównaniu do schematu zastosowanego w grupie kontrolnej” 	<p>„Oceniany lek może być traktowany jak alternatywa dla fluorouracylu. Wskazania do stosowania Teysuno określone w ChPL obejmują leczenie zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu z cisplatyną i są oparte na wynikach jednego badania III fazy przeprowadzonego na populacji nieazjatyckiej. Moim zdaniem lepiej przebadaną alternatywą dla fluorouracylu jest kapecytabina. W mojej opinii Teysuno nie jest zatem lekiem w istotny sposób poszerzającym możliwości terapii raka żołądka i jego finansowanie ze środków publicznych jest niezasadne”</p>

³ Na podstawie danych publ kowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dnia 20 lutego 2013 r o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140406;
- Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 126 szt. (9 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140420;
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 42 szt. (3 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140444;
- Teysuno 20mg/5,8mg/15,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 20+5,8+15,8mg, 84 szt. (6 blist. po 14 szt.), kod EAN: 8718481140468;

w ramach chemioterapii we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych. Poziom odpłatności: bezpłatnie. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak żołądka należy do najczęstszych nowotworów złośliwych – na świecie notuje się blisko milion zachorowań rocznie i ok. 800 000 zgonów z jego powodu (druga, po raku płuca, przyczyna zgonu z powodu nowotworów na świecie). Polska należy do krajów o największej zapadalności na raka żołądka w Europie, mimo, że, tak jak w większości krajów rozwiniętych, zapadalność od ponad 40 lat maleje. Obecnie w Polsce rak żołądka zajmuje pod względem częstości występowania 6. miejsce wśród nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11. u kobiet. Występuje prawie 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (zapadalność odpowiednio 12,3 i 4,4 / 100 000; dane z 2009 r.). Większość zachorowań występuje po 50. rż. Wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia w roku 2012 rozpoznano 3 601 przypadków raka żołądka. Rozpoznanie dotyczy kodu ICD-10 C16.X (rozpoznanie główne lub współistniejące) w ramach produktów kontraktowych chemioterapii.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami były schematy stosowane w ramach chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, które mogłyby być zastąpione przez wnioskowaną technologię tj. fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną. Z opinii eksperta klinicznego oraz informacji z wytycznych klinicznych, wynika, iż we wnioskowanym wskazaniu stosowane są również: monoterapia FU, monoterapię kapecytabiną oraz schematy EOX, ECX i ECF. W świetle tych informacji można uznać dobór komparatorów za prawidłowy, jednakże należałoby rozważyć uwzględnienie pozostałych ww. opcji terapeutycznych jako komparatorów.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badania RCT o umiarkowanej jakości - FLAGS, włączonego do przeglądu wykazano, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną jest tak samo skuteczna jak terapia fluorouracylem i cisplatyną. Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu z jakiegokolwiek powodu w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,92; 95%CI: 0,80; 1,05), redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR=0,99; 95%CI: 0,86; 1,14) oraz w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie (OR=0,87; 95%CI: 0,65; 1,18). Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia niepowodzenia terapii o 13% w grupie S-1+CIS w porównaniu do terapii FU+CIS (HR=0,87; 95%CI: 0,77; 0,99) oraz podobny czas trwania odpowiedzi na leczenie pomiędzy analizowanymi grupami, który wyniósł 6,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących schemat S-1+CIS w porównaniu do 5,8 w grupie FU+CIS (HR=0,77; 95%CI: 0,57; 1,03).

Skuteczność praktyczna

Na podstawie badania obserwacyjnego o umiarkowanej jakości - Mi Seol 2009, włączonego do przeglądu wykazano, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną jest tak samo skuteczna jak terapia kapecytabiną i cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do: mediany przeżycia całkowitego (p=0,343), szansy zgonu po 12 i po 24 miesiącach obserwacji (odpowiednio OR=0,73; 95%CI: 0,26; 2,04, OR=0,80; 95%CI: 0,12; 5,17), szansy zgonu w czasie trwania całego badania (OR=1,15; 95%CI: 0,33; 4,02), czasu do progresji choroby (p=0,64), szansy wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=0,56; 95%CI: 0,22; 1,43). Jednak wyniki te odnoszą się do populacji azjatyckiej (badanie prowadzone w Korei Południowej), co może utrudniać ich przełożenie na potencjalną skuteczność w populacji europejskiej.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy wykazała korzystniejszy profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego S-1 i cisplatyną, w stosunku do terapii fluorouracylem i cisplatyną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego z zastosowaniem S-1 i cisplatyny w porównaniu do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wymienione w analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy (≥ 3 . stopień nasilenia i częstość występowania co najmniej 10%) obejmowały: anemię (FLAGS – 20,7%, Mi Seol 2009 – 12,5%), neutropenię (FLAGS – 32,3%), leukopenię (FLAGS 2009 – 13,7%), anoreksję (Mi Seol 2009 – 12,5%) i zmęczenie (FLAGS – 12,3%). Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona przez analityka Agencji, wykazała, iż najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia.

Według ChPL Teysuno®, najczęstsze ciężkie działania niepożądane (≥ 3 . stopień nasilenia i częstość występowania co najmniej 10%) raportowane w badaniach klinicznych obejmowały: neutropenię, niedokrwistość i uczucie zmęczenia. Z danych zebranych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, iż główne działania niepożądane obejmowały leukopenię, jadłowstręt i nudności lub wymioty.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem AE była ocena kosztów stosowania produktu leczniczego Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną (Teysuno+cisplatyna) w terapii zaawansowanego raka żołądka w porównaniu z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną (fluorouracyl+cisplatyna) lub kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną (kapecytabina+cisplatyna).

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając brak różnic w skuteczności ocenianych terapii.

Schemat oparty na produkcie Teysuno+cisplatyna porównano do schematów: fluorouracyl+cisplatyna oraz kapecytabina+cisplatyna.

Zastosowanie schematu Teysuno+cisplatyna wiąże się z **mniejszym kosztem**:

- względem schematu fluorouracyl+cisplatyna odpowiednio z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej: o 2 779 - 2 782 PLN w scenariuszu podstawowym i o 2 552 - 2 554 PLN w scenariuszu rozszerzonym,
- względem schematu kapecytabina (2 000 mg przez 14 dni) + cisplatyna: o 395 PLN w scenariuszu podstawowym i o 1 443 PLN w scenariuszu rozszerzonym zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej,
- względem schematu kapecytabina (1 250 mg przez 21 dni) + cisplatyna: o 193 PLN w scenariuszu podstawowym i o 658 PLN w scenariuszu rozszerzonym zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej

Stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z mniejszym kosztem niż stosowanie schematów alternatywnych, przy czym wyższy koszt tych drugich wynika głównie z wysokich kosztów podawania leków (szczególnie w przypadku schematu fluorouracyl + cisplatyna). Natomiast koszt wnioskowanego leku przewyższa koszty nabycia komparatorów.

Największy wpływ na koszty całkowite terapii ma długość okresu leczenia pacjentów, co jest związane z liczbą podanych dawek leku. W analizie wrażliwości rozważano wpływ odsetka pacjentów, u których będzie zastosowane leczenie neutropenii na koszty terapii. Stwierdzono niewielki wpływ takiej zmiany na całkowity koszt terapii, tj. zwiększenie kosztów o 2-3%.

W przypadku **scenariusza podstawowego, cena progowa zbytu netto** produktu leczniczego **Teysuno®** (gdy $CER_{TEYSUNO}=CER_{KOMPARATOR}$) wynosi z perspektywy płatnika: 2 395,70 zł (vs FU+CIS), 1 896,94 zł (vs KAP2000+CIS), 1 785,92 zł (vs KAP1250+CIS) dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt.

W przypadku **scenariusza podstawowego rozszerzonego, cena progowa zbytu netto** produktu leczniczego **Teysuno®** (gdy $CER_{TEYSUNO}=CER_{KOMPARATOR}$) wynosi z perspektywy płatnika: 2 196,66 zł (vs FU+CIS), 2 034,12 zł (vs KAP2000+CIS), 1 918,99 zł (vs KAP1250+CIS) dla opakowania Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg - 126 szt.

Jedynym zastrzeżeniem, jakie można sformułować pod adresem analizy jest brak podjęcia próby oszacowania efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość. Wnioskodawca nie uzasadnił powodów odstąpienia od przeprowadzenia takiego oszacowania i ograniczenia się tylko do oszacowania wyników zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (założono brak różnic w skuteczności ocenianych terapii, w ślad za wynikami analizy klinicznej). Jednakże odmienny profil bezpieczeństwa oraz różne drogi podawania porównywanych interwencji mogłyby mieć wpływ na jakość życia leczonych pacjentów, stąd możnaby rozważyć w niniejszej analizie próbę przeprowadzenia analizy użyteczności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Teysuno® (tegafur+gimeracyl+oteracyl) w skojarzeniu z cisplatiną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Populację docelową stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka. W analizie populację docelową obliczono wykorzystując dostępne dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów a następnie ekstrapolowano na kolejne lata wykorzystując logarytmiczną funkcję trendu. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizę przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013-2015).

W analizie BIA założono, że terapia produktem leczniczym Teysuno będzie refundowana w ramach nowo utworzonej odrębnej grupy limitowej, z limitem w cenie preparatu Teysuno. Wg autorów analizy, za utworzeniem odrębnej grupy limitowej przemawia fakt, że postać farmaceutyczna leku o jego skład w istotny sposób wpływają na dodatkowy efekt zdrowotny – zwiększone bezpieczeństwo leczenia w porównaniu z fluorouracylem.

W wariantcie podstawowym, w przypadku wprowadzenia refundacji leku Teysuno i przejściu udziałów schematów dwulekowych (kapecytabina+cisplatina), oszczędności w budżecie NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów wyniosą w 2015 roku ok. **71 tys. zł** (w wariantach skrajnych 89 tys. zł i 53 tys. zł), natomiast przy przejściu udziałów wszystkim schematów z kapecytabiną (kapecytabina + cisplatina, kapecytabina + doksorubicyna + mitomycyna, epirubicyna + kapecytabina + oksaliplatina), oszczędności wyniosą w 2015 roku ok. **384 tys. zł** (w wariantach skrajnych 480 tys. zł i 288 tys. zł).

W wariantcie rozszerzonym, w przypadku wprowadzenia refundacji leku Teysuno i przejściu udziałów schematów dwulekowych, oszczędności w budżecie NFZ na refundację chemioterapii w docelowej grupie pacjentów wyniosą w 2015 roku ok. **260 tys. zł**. (w wariantach skrajnych 325 tys. zł i 195 tys. zł.), natomiast przy przejściu udziałów wszystkim schematów z kapecytabiną, oszczędności wyniosą w 2015 roku ok. **678 tys. zł**. (wariantach skrajnych ok. 847 tys. zł i 508 tys. zł.).

Generowane oszczędności wynikają z obniżenia kosztów podania leków (sc. podstawowy) oraz obniżenia kosztów nabycia i podania leków (sc. rozszerzony).

Główne ograniczenie przeprowadzonej analizy wg autorów oraz analityka Agencji, wiążą się z oszacowaniem docelowej liczby pacjentów, którzy będą stosować preparat Teysuno® po wprowadzeniu refundacji, stąd autorzy rozważyli dwa scenariusze skrajne, w których docelowy udział Teysuno® jest równy 15 i 25% rynku kapecytabiny.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W przypadku większości odnalezionych wytycznych klinicznych nie zawarto rekomendacji odnośnie zastosowania wnioskowanego leku w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. W wytycznych PUO/PTOK 2011 zawarto jedynie informację, iż chemioterapia uzupełniająca może nieznacznie wydłużyć czas przeżycia w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym, jednak samodzielnej CTH pooperacyjnej, bez leczenia przedoperacyjnego, nie można uznać za standardowe i zalecane postępowanie. Ponadto, doświadczenie japońskie z lekiem S-1 wskazuje na poprawę rokowania po zastosowaniu uzupełniającej CTH, nie ma to jednak przeniesienia na populację niezajętą.

W biuletynie Prescrire z roku 2013 odnaleziono informację, iż lek Teysuno nie wykazuje korzystniejszego stosunku efektów zdrowotnych do ponoszonego ryzyka w porównaniu do kapecytabiny. Autorzy sugerują pozostanie przy terapii kapecytabiną. Lek opatrzono adnotacją „nic nowego”.

Brak rekomendacji wynika prawdopodobnie z faktu, iż S-1 jest stosunkowo nowym lekiem, o nieugruntowanej pozycji w onkologii.

Odnaleziono dwie rekomendacje finansowe dotyczące zastosowania S-1 w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Pierwsza, wydana przez SMC w 2012 jest pozytywna i zaleca stosowanie wnioskowanego leku w zaawansowanym raku żołądka, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do I linii leczenia schematem zawierającym antracyklinę, fluorouracyl i związki platyny. Druga z odnalezionych rekomendacji, wydana przez HAS w 2012 jest negatywna, uzasadniono ją brakiem korzyści klinicznych.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Ajani 2006	Ajani JA, Lee FC, Singh DA et al. Multicenter Phase II Trial of S-1 Plus Cisplatin in Patients With Untreated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. <i>J Clin Oncol</i> 24:663-667
Ajani 2010	Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Mar 20;28(9):1547-53
AUGIS/BSG/BASO 2011	Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. <i>Gut</i> . 2011 Nov;60(11):1449-72
Baba 2011	Baba E, Esaki T, Ariyama H et al. Phase II study of sequential treatment with S-1 and cisplatin for metastatic gastric cancer. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> (2011) 68:611–617
CCO 2010	Mackenzie M, Spithoff K, Jonker D 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: 01.03.2013]
ChPL Teysuno	Charakterystyka Produktu Leczniczego Teysuno
ChPL Xeloda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda
ChPL Fluorouracil 1000 medac	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil 1000 medac
ChPL Cisplatinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord
Choi 2010	Choi IS, Lee KW, Kim KH et al. Three-weekly S-1 plus cisplatin chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric Cancer. <i>Med Oncol</i> (2010) 27:992–997
Dąbrowski 2011	Dąbrowski A (red.). <i>Wie ka Interna – Gastroenterologia</i> . Medical Tribune Polska, Warszawa 2011.
ESMO 2010	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. <i>Ann Oncol</i> . 2010 May;21 Suppl 5:v50-4.
HAS 2012	TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, gélule Boîte de 42 (CIP : 219 461 7), TEYSUNO 15 mg/4,35 mg/11,8 mg, gélule Boîte de 126 (CIP : 219 462 3), TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg, gélule Boîte de 42 (CIP : 219 464 6), TEYSUNO 20 mg/5,8 mg/15,8 mg, gélule Boîte de 84 (CIP : 219 465 2). Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis 3 Octobre 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/teysuno__03102012_avis_ct12048.pdf [dostęp 01.03.2013]
Huang 2011	Huang, J., Y. Cao, et al. (2011). S-1-Based Therapy Versus 5-Fu-Based Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis. <i>Medical Oncology</i> 28(4): 1004-1011.
Iwasaki 2013	Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S et al. Phase II Study of Preoperative Chemotherapy With S-1 and Cisplatin Followed by Gastrectomy for Clinically Resectable Type 4 and Large Type 3 Gastric Cancers (JCOG0210). <i>J Surg Oncol</i> . 2013 Feb 11. doi: 10.1002/jso.23301. [Epub ahead of print]
Kang 2012	Kang BW, Kim JG, Chae YS et al. Pilot study of adjuvant chemotherapy with 3-week combination of S-1 and cisplatin for patients with stage II-IV (M0) gastric cancer. <i>Invest New Drugs</i> . 2012 Aug;30(4):1671-5.
Kodera 2010	Kodera Y, Ishiyama A, Yoshikawa T et al. A feasibility study of postoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP) for gastric carcinoma (CCOG0703). <i>Gastric Cancer</i> . 2010 Aug;13(3):197-203
Koizumi 2010	Koizumi W, Tanabe S, Azuma M et al. Impacts of fluorouracil-metabolizing enzymes on the outcomes of patients treated with S-1 alone or S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. <i>Int J Cancer</i> . 2010 Jan 1;126(1):162-70.
Lee 2012	Lee SS, Jeung HC, Chung HC et al. A pilot study of S-1 plus cisplatin versus 5-fluorouracil plus cisplatin for postoperative chemotherapy in histological stage IIIB-IV (M0) gastric cancer. <i>Invest New Drugs</i> . 2012 Feb;30(1):357-63.
Lenz 2007	Lenz HJ, Lee FC, Haller DG et al. Extended safety and efficacy data on S-1 plus cisplatin in patients with untreated, advanced gastric carcinoma in a multicenter phase II study. <i>Cancer</i> . 2007 Jan 1;109(1):33-40.
Mi Seol 2009	Seol YM, Song MK, Choi YJ et al. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. <i>Jpn J Clin Oncol</i> . 2009 Jan;39(1):43-8.
Nakashima 2010	Nakashima K, Hironaka S, Boku N et al. Irinotecan plus cisplatin therapy and S-1 plus cisplatin therapy for advanced or recurrent gastric cancer in a single institution. <i>Jpn J Clin Oncol</i> . 2008 Dec;38(12):810-5
NCCN 2013	National Comprehensive Cancer Network – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. (Including cancer in the proximal 5cm of the stomach). Version 1.2013. http://www.nccn.com/ [dostęp: 27.03.2013].
Obwieszczenie MZ kwiecień 2013	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. (poz. 17)
Obwieszczenie MZ	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

Lipiec 2012	medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012
Oh 2011	Oh, J. Y. and Lee, E. K. Cost-effectiveness analysis of combination therapies including class II anticancer drug for advanced or metastatic gastric cancer. Value in Health 2011;14(7), A449.
Okazaki 2013	Okazaki S, Nakajima TE, Hashimoto J et al. A feasibility study of outpatient chemotherapy with S-1 + cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2013 Jan;16(1):41-7.
Prescrire 2013	Tégafur + gimeracil + otéracil (TEYSUNO®). Un autre précurseur du fluorouracil, sans plus. Rev Prescrire 2013 ; 33 (351) : 8-11.
PUO 2011	Jassem J, Bobek-Billewicz B, Krzakowski M, Olszewski W, Senkus-Konefka E, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011. [dostęp: 19.01.2012]
RK 57/16/2008	Uchwała nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie finansowania kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_57_16_2008_kapecytabina_Xeloda.pdf [dostęp: 13.03.2013]
RK 100/2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-100-2011-rak_zoladka/Stanowisko_RK_AOTM_100_2011_Herceptin.pdf [dostęp: 13.03.2013]
RP 84/2011	Rekomendacja nr 84/ 2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-100-2011-rak_zoladka/RP_84_2011_herceptyna_zoladek.pdf [dostęp: 13.03.2013]
Satoh 2012	Satoh S, Okabe H, Teramukai S et al. Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer. Gastric Cancer. 2012 Jan;15(1):61-9
Sequence	Sequence HC Partners Sp. z o.o. Badanie ankietowe dotyczące leczenia chorych na zaawansowanego lub uogólnionego raka żołądka, 2009.
SMC 2012	tegafur/gimeracil/oteracil 15mg/4.35mg/11.8mg and 20mg/5.8mg/15.8mg hard capsules (Teysuno®) SMC No. (802/12). Scottish Medicines Consortium 10 August 2012. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tegafur_gimeracil_oteracil_Teysuno_FINAL_August_2012_ame nded_11.09.12_for_website.pdf [dostęp: 01.03.2013]
Szczeklik 2012	Szczeklik A. (red.). Interna Szczeklika 2012 - Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
Takahari 2011	Takahari D, Hamaguchi T, Yoshimura K et al. Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Jun;67(6):1423-8
Tsuji 2008	Tsuji A, Shima Y, Morita S et al. Combination chemotherapy of S-1 and low-dose twice-weekly cisplatin for advanced and recurrent gastric cancer in an outpatient setting: a retrospective study. Anticancer Res. 2008 Mar-Apr;28(2B):1433-8
Zarządzenie 11/2012/DSOZ	Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2012 r. (Załącznik k 1)
Zarządzenie 81/2011/DSOZ	Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 listopada 2011 r. (Załącznik k 5a)
Zarządzenie 26/2012/DGL	Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10.05.2012. (Załącznik 1e)
Zarządzenie 6/2013/DGL	Zarządzenie Nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. (Załącznik 1)

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Analiza kliniczna. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. ██████████ Warszawa, Luty 2012.
- Zal. 2. ██████████ Analiza Ekonomiczna (Analiza minimalizacji kosztów). Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. ██████████ Warszawa, Lipiec 2012 (oraz kalkulator przygotowany w programie MS Excel)
- Zal. 3. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. ██████████ Warszawa, Lipiec 2012 (oraz kalkulator przygotowany w programie MS Excel).
- Zal. 4. ██████████ Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. Uzupełnienie. Nr sprawy: R12121646, R12121647, R12121648, R12121649. ██████████ Warszawa, Kwiecień 2013.
- Zal. 5. Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych AOTM