



## Rekomendacja nr 59/2013

z dnia 27 maja 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Teysuno (tegafur+gimeracyl+oteracyl) we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Teysuno (tegafur+gimeracyl+oteracyl) we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych.

#### Uzasadnienie rekomendacji

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

Jak wynika z dostępnych publikacji wyników badań, skuteczność Teysuno jest na podobnym poziomie, jak obecnie powszechnie stosowane: fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną. Z ograniczonych badań klinicznych wynika, że lek może mieć mniejsze działania niepożądane, aczkolwiek wiele badań jest jeszcze w toku. Ogólny koszt stosowania tego produktu leczniczego jest nieznacznie niższy w porównaniu do jemu podobnych, ale sprawdzonych w wielu badaniach klinicznych leków stosowanych w nieoperacyjnym i zaawansowanym raku żołądka.

**Prezes Agencji**, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, że objęcie refundacją tego produktu leczniczego ze środków publicznych jest przedwczesne.

#### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku 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; określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany, jako leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych do realizacji w ramach chemioterapii. Zaproponowano cenę zbytu netto dla [REDACTED]



Poziom odpłatności dla pacjenta: lek wydawany 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.

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  $\geq 30$  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.

Raka 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 okolicy żołądkowej. Określenie „rak zaawansowany” dotyczy pozostałych guzów, które naciekają co najmniej błonę mięśniową właściwą ściany żołądka.

Objawy kliniczne raka żołądka obejmują: brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała i niedożywienie, wymioty (zwłaszcza w przypadku raka w obwodowej części żołądka), dysfagię/odynofagię (zwłaszcza w przypadku raka połączenia przełykowo-żołądkowego), stały ból w nadbrzuszu, czasem wyczuwalny palpacyjnie guz w nadbrzuszu, ponad lewym obojczykiem lub w pępku występują bardzo późno, już w stadium raka zaawansowanego.

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. Przeżywalność 5-letnia w raku zaawansowanym wynosi 10-15%, a uwzględniając chorych operowanych z intencją operacji radykalnej – 30%

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. roku życia. Według 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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Teysuno jest złożonym doustnym produktem leczniczym zawierającym pochodne fluoropirymidyny o działaniu przeciwnowotworowym. Produkt, zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych:

tegafuru (substancja metabolizowana po wchłonięciu do 5-fluorouracylu (5-FU) o działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybzylotransferazy 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.

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.

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.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako komparatory dla tegafuru/gimeracylu/oteracylu (S-1) w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, w analizie wnioskodawcy wskazano dwa dwulekowe schematy chemioterapii, tj. fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabinę w skojarzeniu z cisplatyną.

Z opinii eksperta klinicznego oraz informacji z wytycznych klinicznych wynika, iż we wnioskowanym wskazaniu stosowane są również: monoterapia FU, monoterapia kapecytabiną oraz schematy EOX (schemat zawierający epirubicynę, oksaliplatynę i kapecytabinę), ECX (schemat zawierający epirubicynę, cisplatynę i kapecytabinę) i ECF (schemat zawierający epirubicynę, cisplatynę i fluorouracyl), i to kombinacja FU i cisplatyny mogłaby być prawdopodobnie zastąpiona przez tegafur+gimeracyl+oteracyl.

Dobór komparatorów jest prawidłowy, jednakże należałoby rozważyć uwzględnienie pozostałych ww. opcji terapeutycznych, jako komparatorów.

Wszystkie stosowane leki wydawane są pacjentom bezpłatnie (bez dopłaty).

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii tegafurem/gimeracylem/oteracylem (Tegafur) w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w porównaniu z terapią fluorouracylem lub kapecytabiną (KAP), stosowanych w skojarzeniu z cisplatyną (CIS).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa S-1 w terapii zaawansowanego raka żołądka. Do przeglądu włączono 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 z randomizacją FLAGS (n=1029) charakteryzowało się umiarkowaną jakością wynikającą z braku opisu metody randomizacji oraz braku zaślepienia prób, natomiast badanie Mi Seol (n=72) obejmowało wyłącznie populację azjatycką i także charakteryzowało się umiarkowaną jakością.

### Porównanie S-1 i cisplatyny (S-1+CIS) z fluorouracylem 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). 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).

Reasumując, na podstawie badań włączonych do przeglądu wykazano, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną wykazuje podobną skuteczność (hipoteza badawczą była równoważność terapii – „non-inferiority”), jak terapia fluorouracylem i cisplatyną (badanie RCT).

### **Skuteczność praktyczna**

Na podstawie badania obserwacyjnego o umiarkowanej jakości - Mi Seol 2009, włączonego do przeglądu dowiedziono, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną wykazuje podobną skuteczność, jak terapia kapecytabiną i cisplatyną (badanie kohortowe) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

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

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 ( $\geq 3$ . 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 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Teysuno, najczęstsze ciężkie działania niepożądane ( $\geq 3$ . 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.

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).

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów stosowania produktu leczniczego Teysuno w skojarzeniu z cisplatyną (Teysuno+cisplatyna) w terapii zaawansowanego raka żołądka w porównaniu z fluorouracyłem 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. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i perspektywę wspólną (NFZ+pacjent).

Analizę wykonano w 18 tygodniowym horyzoncie czasowym w scenariuszu podstawowym (4,5 cykla) i 6 miesięcznym horyzoncie czasowym w scenariuszu podstawowym rozszerzonym (6 cykli).

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

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 można by rozważyć w niniejszej analizie próbę przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności.

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

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Na podstawie badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy można stwierdzić, że terapia S-1 w skojarzeniu z cisplatyną ma podobną skuteczność (hipotezą badawczą była

równoważność terapii – „*non-inferiority*”) jak terapia fluorouracylem i cisplatyną (badanie z randomizacją).

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

### **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 cisplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

W analizie populację docelową obliczono wykorzystując dostępne dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów, a następnie ekstrapolowano na kolejne lata wykorzystując logarytmiczną funkcję trendu.

[REDAKTURA]

Analizę przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013-2015), z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W analizie wpływu na budżet zidentyfikowano koszty różnicujące: koszty substancji czynnych oraz koszty podania leków.

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: niższą cenę fluorouracylu z punktu widzenia ośrodków prowadzących leczenie oraz ustabilizowaną pozycję rynkową kapecytabiny.

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

[REDAKTURA]

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W przypadku większości odnalezionych wytycznych klinicznych (NCCN 2013, AUGIS/BSG/BASO 2011, CCO 2010 oraz ESMO 2010) nie zawarto rekomendacji odnośnie zastosowania wnioskowanego leku w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Brak rekomendacji wynika prawdopodobnie z faktu, iż S-1 jest stosunkowo nowym lekiem, o nieugruntowanej pozycji w onkologii.

W wytycznych PUO/PTOK 2011 zawarto informację, iż chemioterapia uzupełniająca może nieznacznie wydłużać czas przeżycia w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym, jednak samodzielnej CTH pooperacyjnej, bez leczenia przedoperacyjnego, nie można uznać za standardowe i zalecane postępowanie.

Doświadczenie japońskie z lekiem S-1 wskazuje na poprawę rokowania po zastosowaniu uzupełniającej CTH. Wnioskowania tego nie można odnieść do rasy kaukaskiej.

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 opatrzone adnotacją „nic nowego”.

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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.02.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-17670-13/JA/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Teysuno 15mg/4,35mg/11,8mg, tegafur+gimeracyl+oteracyl, kaps. twarde, 15+4,35+11,8mg, 42 szt. (3 blist.po 14 szt.), 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.), 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.), 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.), EAN: 8718481140468, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2013 z dnia 27 maja 2013 r. w sprawie oceny leku Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl), EAN: 8718481140406 we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych; 79/2013 z dnia 27 maja 2013w sprawie oceny leku Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl), EAN: 8718481140420 we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych; nr 80/2013 z dnia 27 maja 2013w sprawie oceny leku Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl), EAN: 8718481140444 we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych; 81/2013 z dnia 27 maja 2013w sprawie oceny leku Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl), EAN: 8718481140468 we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4352-1/2013. 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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.