



Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Servier Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel. /fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Servier Polska Sp. z o.o.
Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa
tel. (22) 594 90 00
<https://www.servier.pl/>

Spis treści

Spis treści	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Etiologia i patogenezę	13
2.1.2 Rozpoznanie	15
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	17
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	18
2.1.4.1 Chorobowość w Polsce	18
2.1.4.2 Zapadalność w Polsce	19
2.1.4.3 Chorobowość na świecie	21
2.1.4.4 Zapadalność na świecie	23
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	24
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	26
2.2 Wybór populacji docelowej	32
3 Interwencja - triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®)	35
3.1 Charakterystyka interwencji.....	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	36
3.1.2 Działania niepożądane	36
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	41
3.1.4 Kompetencje personelu.....	41
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	41
3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji triflurydyny/typiracylu	42
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla triflurydyny/typiracylu.....	43
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	44
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	49
4 Komparator	51
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	51
5 Efekty zdrowotne	55
6 Rodzaj i jakość dowodów	57
7 Podsumowanie	58
8 Aneks	60
8.1 Uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT.....	60

Spis rycin	73
Spis tabel	74
Piśmiennictwo	75

Skróty i akronimy

2L	Druga linia leczenia
3L	Trzecia linia leczenia
3L+	Trzecia i kolejne linie leczenia
aGC	Zaawansowany rak żołądka (ang. <i>advanced gastric cancer</i>)
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
AIO	<i>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASR	Standaryzowany (względem wieku) współczynnik (ang. <i>age-standardized rate</i>)
BGCA	<i>Brazilian Gastric Cancer Association</i>
BRCA1	Ludzki gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 17
BRCA2	Ludzki gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 13
BSC	Najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best supportive care</i>)
CA19-9	Antygen nowotworu przewodu pokarmowego
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CDH1	Gen E-kadheryny (ang. <i>Cadherin-1</i>)
CEA	Antygen rakowo-łódkowy
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSCO	<i>Chinese Society of Clinical Oncology</i>
CT	Tomografia komputerowa
CTH	Chemioterapia
CVID	Pospolity zmienny niedobór odporności (ang. <i>common variable immunodeficiency</i>)
DCF	Docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>
ECF	Epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
EPAR	<i>European public assessment report</i>
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EU/EFTA	Unia Europejska/Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EUS	Endosonografia
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FU	Fluorouracyl

G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GC	Rak żołądka (ang. <i>gastric cancer</i>)
GEJ	Połączenie przelykowo-żołądkowe (ang. <i>gastroesophageal junction</i>)
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HER2+	Nadekspresja receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGCA	<i>Japanese Gastric Cancer Association</i>
KGCA	<i>Korean Gastric Cancer Association</i>
KRN	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mGC	Przerzutowy rak żołądka (ang. <i>metastatic gastric cancer</i>)
mOS	Mediana przeżycia całkowitego (ang. <i>median overall survival</i>)
mPFS	Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>median progression-free survival</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NET	Nowotwory neuroendokrynne (ang. <i>neuroendocrine tumors</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMR	Rezonans magnetyczny
OeGHO	<i>Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie</i>
ORR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pc.	Powierzchnia ciała
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PSUR	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>
QALY	Długość życia skorygowana o jego jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
SGH-SSH	<i>Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie Société Suisse d'Hématologie</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNFGE	<i>Société Nationale Française de Gastro-Entérologie</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SSMO	<i>Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie</i>
T/T	Triflurydyna/typiracyl
TAGS	Akronim randomizowanego badania klinicznego triflurydyny/typiracylu
TNM	Klasyfikacja guz-węzeł-przerzuty (ang. <i>Tumor - Node - Metastasis</i>)
UICC/AJCC	<i>Union of International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer</i>
VEGF	Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WCRF/AICR	<i>World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby (tj. leczenie w 3L).

Rak żołądka (ang. *gastric cancer*, GC) to pierwotny nowotwór złośliwy, który wywodzi się z nabłonka błony śluzowej żołądka. Komórki nowotworowe rozwijają się w wyściółce żołądka, w obszarze pomiędzy połączeniem przelykowo-żołądkowym (ang. *gastroesophageal junction*, GEJ), a odźwiernikiem. **Najczęściej występującym nowotworem złośliwym żołądka jest gruczolakorak** (ang. *adenocarcinoma*; rak gruczolowy żołądka), który stanowi około 95% przypadków raka żołądka.

W 2020 roku oszacowano, że rak żołądka był piątym co do częstości występowania nowotworem na świecie. Liczba chorych określona została na 640 850, co stanowi współczynnik chorobowości równy 8,2/100 000. Rak żołądka charakteryzuje się wyraźnym zróżnicowaniem geograficznym pod względem częstości występowania - ponad 75% chorych stanowią mieszkańcy Azji. W 2020 roku w Europie odnotowano 81 577 chorych na raka żołądka. Najwyższe współczynniki chorobowości na raka żołądka odnotowuje się w Europie Centralnej i Wschodniej. W 2020 roku, wśród krajów Europy Centralnej i Wschodniej, Polska znajdowała się na trzecim miejscu pod względem częstości występowania raka żołądka, tuż za Ukrainą i Rosją. W 2020 roku, wartość chorobowości w Polsce została oszacowana na 10,3/100 000. Pochodzące z 2020 roku dane określają liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce na 6 386, co stanowi standaryzowany względem populacji światowej współczynnik zapadalności równy 7,8/100 000.

U chorych z zaawansowanym rakiem żołądka stosuje się leczenie paliatywne, czyli takie, którego intencją nie jest wyleczenie, lecz złagodzenia objawów choroby, wydłużenie przeżycia całkowitego (OS), utrzymanie jakości życia oraz zabezpieczenie przed ewentualnymi powikłaniami (krwawienie, niedrożność). W ostatnich latach postęp w terapii uprzednio leczonego mGC był minimalny, a wiele badań III fazy nie osiągnęło swoich pierwotnych punktów końcowych. Co więcej, terapie immunoonkologiczne, które wykazały korzyści w zakresie OS w wielu innych typach nowotworów, nie wykazały znaczącej poprawy OS w mGC w porównaniu z chemioterapią, ze względu na agresywny i szybko postępujący charakter choroby. Możliwości leczenia mGC w Polsce, są obecnie ograniczone do stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi schematów chemioterapii **off-label**, które wiążą się ze **znaczłą toksycnością i nie mają udowodnionej skuteczności w III linii leczenia. Chemioterapia powyżej 2L wiąże się z mniejszą liczbą odpowiedzi na leczenie i nie ma dowodów klinicznych wskazujących na stały i istotny klinicznie wpływ chemioterapii na OS.**

Żadna z substancji czynnych finansowanych w Polsce, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C16, nie stanowi alternatywy terapeutycznej dla triflurydyny/typiracylu we wnioskowanym wskazaniu. Obecnie dostępnych i finansowanych w Polsce, w leczeniu raka żołądka (ICD-10: C16), jest 20 substancji czynnych. W ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowana jest 1 substancja czynna: ramucyrumab (B.58) w skojarzeniu z paklitakselem w przypadku pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (II linia leczenia). W ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowanych jest 19 substancji czynnych: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, oktreotyd, oksaliplatyna, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina oraz temozolomid.

Brak alternatywy dla terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka został potwierdzony w odpowiedzi Ministra Zdrowia na interpelację nr 28810, dotyczącą poziomu finansowania leczenia w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w latach 2020 - 2021. Wśród 93 substancji czynnych, których leczenie sfinansowano w ramach RDTL, Minister Zdrowia wymienił triflurydynę/typiracyl we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C16. Zgodnie z obowiązującymi przepisami, finansowanie triflurydyny/typiracylu w ramach RDTL potwierdza spełnienie kryterium braku dostępnych i finansowanych alternatyw leczenia w analizowanym wskazaniu.

Wnioskuje się o dostępność terapii triflurydyną/typiracylem (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)” za odpłatnością bezpłatnie.

W Polsce, triflurydyna/typiracyl jest finansowana w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego od 1 listopada 2019 roku. Wg najnowszych danych NFZ, w I połowie 2022 r., triflurydyna/typiracyl znalazła się na 12 miejscu wśród substancji czynnych finansowanych w ramach onkologicznych PL o największej liczbie leczonych pacjentów, co wskazuje na ugruntowaną pozycję i szerokie zastosowanie leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodkach polskich.

W latach 2019-2022, zidentyfikowano dziewięć Agencji HTA/institucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami. W latach 2019 - 2022, wydano 4 pozytywne (NICE 2022, SMC 2021, HAS 2020, PBAC 2019) oraz 1 warunkowo pozytywną (CADTH 2020) rekomendację refundacyjną.

Agencje SMC 2021, HAS 2020 i PBAC 2019 przygotowały rekomendacje refundacyjne w oparciu o istniejące dowody naukowe wskazujące na skuteczność terapii triflurydyną/typiracylem. W uzasadnieniu decyzji, agencje powołują się na wyniki pochodzące z badania klinicznego III fazy, w którym wykazano, że terapia triflurydyną/typiracylem wiązała się z poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (SMC 2021, HAS 2020, PBAC 2019). Australijska agencja PBAC 2019 podkreśla, że w kontekście ograniczonych możliwości leczenia, niewielka korzyść wynikająca ze stosowania triflurydyny/typiracylu może być istotna dla pacjentów. Zarówno SMC 2021, jak i HAS 2020 zauważają, że brak jest innych metod leczenia o udowodnionej korzyści i akceptowalnym poziomie dowodów.

W Wielkiej Brytanii w grudniu 2022 roku, NICE opublikowała finalną wersję pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania T/T u dorosłych pacjentów leczonych wcześniej dwoma lub więcej schematami leczenia. W dokumencie wskazano, że biorąc pod uwagę stopień ciężkości choroby i jej wpływ na jakość oraz długość życia, najbardziej prawdopodobne oszacowanie efektywności kosztowej terapii mieści się w przyjętym zakresie opłacalności.

Kanadyjska agencja CADTH, warunkowo zaleca refundację triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC), wskazując na konieczność poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Komisja wydała rekomendację, ponieważ jest przekonana, że istnieje kliniczna korzyść netto ze stosowania triflurydyny z tipiracylem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC), na podstawie statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawy całkowitego przeżycia. Ponadto triflurydyna/typiracyl charakteryzuje się możliwym do opanowania profilem działań niepożądanych i nie wpływa negatywnie na jakość życia.

Produkt Lonsurf® jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodorku. Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek. Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodorku. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentów z rakiem żołądka, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwiema liniami leczenia ogólnoustrojowego.

Po zarejestrowaniu triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka, opublikowanych zostało dziesięć wytycznych klinicznych, w tym najnowsze wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2022) oraz kanadyjskie *Alberta Health Services* (AHS 2021), a także europejskie *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (DGHO 2021), opinia ekspertów szwajcarskich (2021), *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2022), *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM 2019). Stosowanie triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia rekomendowane jest przez NCCN 2022, AHS 2021, DGHO 2021, ekspertów szwajcarskich, ESMO

2022, SEOM 2019, Pan-Asian 2019. **Najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 roku przypisują preparatowi Lonsurf® kategorię 1**, tzn. preferowaną opcję leczenia u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem żołądka w trzeciej linii leczenia lub w następnej kolejności. Podobnie AHS 2021, nadaje poziom dowodów I dla triflurydyny/typiracylu. Wśród europejskich wytycznych klinicznych, ESMO 2022 nadaje poziom rekomendacji I A, a SEOM 2019 podkreśla wysoką jakość dowodów oraz silną rekomendację dotyczącą stosowania triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia.

Wytyczne, w których rekomendowane jest stosowanie triflurydyny/typiracylu podkreślają znaczące korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z placebo, wynikające ze stosowania preparatu Lonsurf®. W uzasadnieniu rekomendacji pojawia się odwołanie do randomizowanego badania klinicznego III fazy, z udziałem pacjentów z rakiem żołądka opornym na chemioterapię (pacjenci leczeni co najmniej dwiema wcześniejszymi liniami chemioterapii), w którym podawana triflurydyna/typiracyl wpłynęła na poprawę całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) w porównaniu z placebo.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji (triflurydyny/typiracylu) będzie terapia standardowa. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) jest obecnie jedynym preparatem rekomendowanym przez wytyczne kliniczne do stosowania w III linii leczenia zaawansowanego raka żołądka. Możliwości leczenia w Europie są obecnie ograniczone do stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi schematów chemioterapii, które wiążą się ze znaczną toksycznością i nie mają udowodnionej skuteczności w III linii leczenia. Większość pacjentów z rakiem żołądka jest diagnozowana w stadium z przerzutami, w którym operacja lecznicza nie wchodzi w grę, a tylko niewielka liczba pacjentów może być w stanie medycznie poddać operacji paliatywnej. W związku z tym cele leczenia mGC obejmują przedłużenie życia, złagodzenie objawów choroby oraz poprawę QoL. Alternatywnym inhibitorem punktów kontrolnych w leczeniu III linii jest niwolumab. Chociaż w badaniu ATTRACTION-02 niwolumab wykazywał aktywność niezależnie od ekspresji PD-L1, wyniki tego badania nie zostały szeroko przyjęte w krajach zachodnich, głównie ze względu na czysto azjatycką populację badaną.

Dostępne dowody kliniczne wskazują, że w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (3L) leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 32% (HR=0,68; 95%CI: 0,47; 0,97; p=0,0318) oraz zgonu lub progresji choroby o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77; p=0,0004), w porównaniu do placebo. **Wykazano ponad dwukrotne wydłużenie mediany OS vs placebo** - mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,8 miesiąca (95%CI: 5,4; 8,0) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,2 miesiąca (95%CI: 2,3; 4,9) w grupie placebo (Δ OS = 3,6 mies., Δ OS = 112,5%). **Wykazano również wydłużenie mediany PFS vs placebo** - mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie otrzymującej T/T i 1,9 miesiąca w grupie placebo (Δ PFS = 1,2 mies., Δ PFS = 63,2%). Również **mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG do wyniku równego 2 lub więcej była ponad dwukrotnie dłuższa w grupie triflurydyny/typiracylu niż w grupie placebo** (4,8 miesiące vs 2,0 miesiące). Leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka pogorszenia stanu sprawności wg ECOG o 40% w porównaniu z placebo (HR=0,60; 95%CI: 0,42; 0,86; p=0,0049).

Dodatkowo, w porównaniu z populacją 3L+, obserwowany w 3L większy efekt leczenia triflurydyną/typiracylem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (mOS), przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) oraz czasu do pogorszenia wyniku w skali ECOG PS \geq 2 wiąże się z korzystniejszym współczynnikiem efektywności kosztowej. Zastosowanie triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w 3L wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z BSC pozwala na uzyskanie 0,285 dodatkowych lat życia (LYG) oraz 0,188 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Preparat Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”, dając szansę pacjentom z przerzutowym rakiem żołądka, którzy wcześniej byli już poddawani leczeniu, **na przedłużenie życia przy utrzymaniu niepogorszonej jego jakości oraz złagodzenie objawów choroby**. Lonsurf® jest jedynym lekiem, który w globalnym badaniu klinicznym III fazy wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą korzyść w zakresie OS, a jednocześnie zapewniał możliwy do opanowania profil bezpieczeństwa i utrzymywał HR-QoL pacjentów.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby (tj. leczenie w 3L).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania triflurydyny/typiracylu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

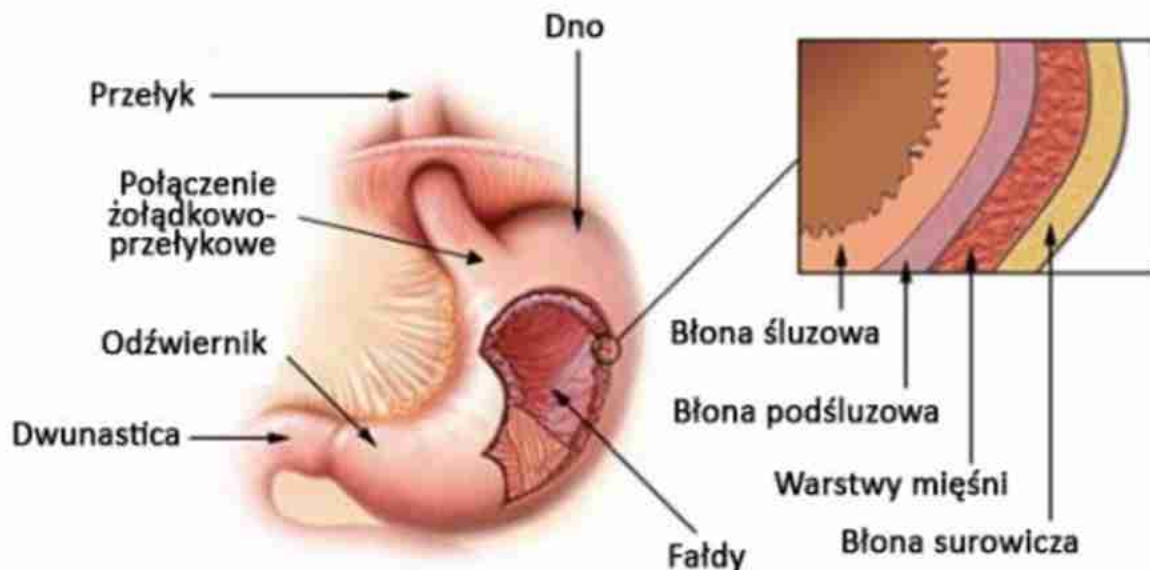
2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak żołądka (ang. *gastric cancer*, GC) to pierwotny nowotwór złośliwy, który wywodzi się z nabłonka błony śluzowej żołądka (NIH). Komórki nowotworowe rozwijają się w wyściółce żołądka, w obszarze pomiędzy połączeniem przełykowo-żołądkowym (ang. *gastroesophageal junction*, GEJ), a odźwiernikiem (Ryc. 1; Nagini 2012).

Najczęściej występującym nowotworem złośliwym żołądka jest gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*; rak gruczolowy żołądka), który stanowi około 95% przypadków raka żołądka (Szczeklik 2021). Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GIST), mięsaki (ang. *sarcoma*) i nowotwory neuroendokrynne (ang. *neuroendocrine tumors*, NET) (Potemski 2013).

Gruczolakorak rozwija się w komórkach wyścielających najbardziej wewnętrzną warstwę błony śluzowej ściany żołądka i w miarę wzrostu rozprzestrzenia się przez warstwy zewnętrzne do mięśniówki (warstwy mięśniowej) i błony surowiczej (Ryc. 1; ACS 2021). W miarę rozwoju, nowotwór może przerzutować przez tkanki, układ chłonny i krew do innych części ciała (NCI 2022). Najczęstsze miejsca powstawania przerzutów to wątroba (48%), otrzewna (32%), płuca (15%) i kości (12%) (Riihimäki 2016).

Ryc. 1 Budowa żołądka (ESMO 2012).



Pod względem obrazu histopatologicznego (klasyfikacja Lauréna), wyróżnia się dwa główne podtypy raka żołądka - rak gruczolowy typu jelitowego i typu rozlanego (Szczeklik 2021). Typ jelitowy jest morfologicznie podobny do błony śluzowej jelita - w strukturze przeważa budowa gruczolowa z komórkami przypominającymi cylindryczne komórki jelitowe oraz obecność komórek kubkowych wytwarzających kwaśne mukopolisacharydy. Towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplastją jelitową. Typ rozlany cechuje się obecnością pojedynczych komórek lub małych gniazd raka o niewielkiej kohezji. Rozrasta się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic (Potemski 2013, KRN, Onkonet).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, **nowotwory złośliwe żołądka obejmują kod C16**, z podziałem na następujące podtypy:

- C16.0 wpust, w tym ujście wpustowe, połączenie przetykowo-wpustowe, połączenie przetykowo-żołądkowe, przetyk i żołądek,
- C16.1 dno żołądka,
- C16.2 trzon żołądka,
- C16.3 ujście odźwiernika, w tym ujście żołądka,
- C16.4 odźwiernik, w tym część odźwiernikowa, kanał odźwiernika,
- C16.5 krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone, w tym krzywizna mniejsza żołądka niesklasyfikowana w C16.1-C16.4,
- C16.6 krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone, w tym krzywizna większa żołądka niesklasyfikowana w C16.0-C16.4,
- C16.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka (MSKCiPZ 2008).

Rozwój raka żołądka wiąże się z nagromadzeniem mutacji genetycznych i epigenetycznych. Mutacje te wpływają na funkcje komórkowe istotne dla rozwoju nowotworu (np. odporność na apoptozę i unikanie sygnałów zapobiegających wzrostowi) oraz prowadzą do aktywacji onkogenów i/lub inaktywacji genów supresorowych nowotworu. Dzięki wymienionym mechanizmom komórki nowotworowe uzyskują przewagę wzrostową i zdolność do inwazji (Hartgrink 2009, Nagini 2012).

Rozpoznanie raka żołądka ustala się na podstawie badania histologicznego wycinków błony śluzowej żołądka pobranych podczas endoskopii. Zaleca się pobieranie wielu (≥ 6) wycinków z owrzodzeń, zwłaszcza z ich brzegu (rak wczesny często przypomina wrzód trawienny). W przypadkach ewidentnego obrazu endoskopowego i ujemnego wyniku badania histologicznego, należy rozważyć ponowne badanie (Szczeklik 2021).

Klasyfikacja Lauréna, uwzględniająca morfologię komórek i sposób naciekania, wyróżnia dwa typy raka żołądka:

- typ jelitowy (ok. 60%) - towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplazją jelitową; cechuje go częstsze występowanie u ptci męskiej,
- typ rozlany (ok. 30%) - charakteryzuje się częstszym występowaniem u osób młodszych, a w jego powstawaniu podkreśla się predyspozycje genetyczne (występuje rodzinnie),
 - typ mieszany (ok. 10%) - klinicznie traktowany jak typ rozlany (KRN, Potemski 2013).

Klasyfikacja Lauréna ma znaczenie rokownicze oraz jest przydatna przy podejmowaniu decyzji klinicznych dotyczących zakresu resekcji żołądka (Potemski 2013, Onkonet).

Rak żołądka, **we wczesnych stadiach zaawansowania zazwyczaj nie daje objawów** na tyle charakterystycznych, by od razu nasunąć podejrzenie procesu nowotworowego. Do najczęściej zgłaszanych objawów wśród pacjentów z rakiem żołądka należą tzw. objawy dyspep-

tyczne (tj. bóle w nadbrzuszu, uczucie pełności, odbijanie, nudności), utrata apetytu, ubytek masy ciała, wymioty, zaburzenia połykania, smoliste stolce. Zwykle objawy te trwają kilka miesięcy, a nawet lat, okresowo nasilając się i ustępując (KRN).

W 2017 roku w Polsce odnotowano 3 261 nowych przypadków raka żołądka wśród mężczyzn (3,96% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych) oraz 1 953 u kobiet (2,37%). Pod względem zachorowalności i umieralności spośród wszystkich diagnozowanych nowotworów złośliwych, nowotwory żołądka plasują się odpowiednio na 7. i 4. miejscu u mężczyzn oraz poza pierwszą 10 i na 7. miejscu u kobiet. Mimo, iż obecnie obserwuje się systematycznie zmniejszającą się liczbę nowych przypadków, jak i zgonów z powodu nowotworów żołądka, **wartość zapadalności i umieralności na raka żołądka w Polsce należy do najwyższych w Europie** (Onkonet).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*) oraz specyficzne zmiany genetyczne. Polimorfizmy genów cytokin prozapalnych są istotne dla rozwoju raka żołądka u osób młodszych (≤ 45 . roku życia) – przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny – *CDH1*) (Potemski 2013).

Od 1994 roku, *Helicobacter pylori* jest uznawana przez Światową Organizację Zdrowia za czynnik rakotwórczy raka żołądka klasy I (Ishaq 2015). Szacuje się, że *H. pylori* kolonizuje błonę śluzową żołądka u 50% populacji ludzkiej (Cheng 2016). Długotrwałe zakażenie tą bakterią może prowadzić do zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka i innych zmian przednowotworowych wewnętrznej wyściółki żołądka. **U osób z rakiem żołądka częstość występowania zakażenia *H. pylori* jest wyższa w porównaniu do osób bez tego nowotworu** (ACS 2021). Wśród pozostałych klinicznych czynników ryzyka zachorowania na raka żołądka wymienia się przewlekłe zapalenie żołądka, niedokrwistość złośliwą, gastropatię przerostową, chorobę wrzodową żołądka, a także chorobę refluksową przełyku, zakażenie wirusem Epstein-Barr oraz pospolity zmienny niedobór odporności (ang. *common variable immunodeficiency*, CVID).

Wśród czynników środowiskowych wpływających na wzrost ryzyka zachorowania na raka żołądka wymieniana jest nieodpowiednia dieta, przede wszystkim bogata w sól oraz związki azotowe (Potemski 2013). *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) wskazuje, że sól i żywność konserwowana solą, a także żywność wędzona, przetworzone i grillowane produkty pochodzenia zwierzęcego są prawdopodobną przyczyną rozwoju raka żołądka (Wiseman 2008). Jak w przypadku większości nowotworów, palenie papierosów oraz spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach, szczególnie wysokoprocentowego, może zwiększać ryzyko rozwoju GC (Onkonet). Dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko zachorowania na raka żołądka u mężczyzn i kobiet regularnie spożywających mocne napoje alkoholowe (Zaridze 2000). W projekcie *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) stwierdzono także istotny związek między intensywnością i czasem trwania palenia papierosów, a ryzykiem zachorowania na raka żołądka (González 2003). Dowiedziono, że palenie tytoniu w przeszłości było istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu raka żołądka u pacjentów, u których wykonano leczniczą resekcję chirurgiczną (Smyth 2012).

Pośród czynników ryzyka rozwoju raka żołądka, które związane są z charakterystyką pacjentów, wymienia się m.in. płeć. Rak żołądka częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (Bray

2018). Wśród przyczyn tego zjawiska wymienia się ochronne działanie estrogenu, a także różnice w diecie i narażenie zawodowe, które występuje pomiędzy płciami (Camargo 2012). Zmniejszone ryzyko zachorowania na raka żołądka obserwuje się u kobiet, u których dochodzi do opóźnienia menopauzy. Stosowanie leków antyestrogenowych, np. tamoksifenu wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia raka żołądka (Sheh 2011, Wang 2016). Po menopauzie częstość występowania GC u kobiet jest podobna jak u mężczyzn, ale z 10 - 15-letnim opóźnieniem (Camargo 2012). Zawodowe narażenie na pył, cząstki stałe o wysokiej temperaturze i metale, takie jak chrom VI, zostało powiązane z występowaniem raka żołądka (WCRF/AICR 2018). Dostępne metaanalizy badań wskazują, że narażenie na azbest, talk oraz krzemionkę krystaliczną wiąże się z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka żołądka (Fortunato 2015, Chang 2018, Lee 2016).

Na rozwój raka żołądka wpływa także pochodzenie etniczne. Częściej chorują Japończycy, Chińczycy, Koreańczycy, mieszkańcy Europy Południowej i Wschodniej oraz Ameryki Środkowej (KRN). Dane z lat 2000 - 2015, pochodzące z amerykańskich rejestrów *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) wskazują, że zapadalność na raka żołądka (wskaźniki na 100 000/rok dla obu płci w 2000 r. vs 2015 r.) wśród osób rasy białej (7,3 vs 6,2) jest znacznie niższa niż u mieszkańców Azji/Pacyfiku (16,3 vs 9,4), Afroamerykanów (13,2 vs 9,8), Indian zamieszkujących Amerykę/rdzennych mieszkańców Alaski (11,7 vs 9,5) i Latynosów (12,6 vs 10,0) (SEER 2018).

Poszczególne czynniki ryzyka zachorowania na raka żołądka wymieniono w tabeli poniżej (Tab. 1).

Tab. 1 Czynniki ryzyka zachorowania na raka żołądka.

Charakterystyka pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> • Płeć męska • Wiek: wyraźny wzrost ryzyka po 50 roku życia • Status społeczno-ekonomiczny • Pochodzenie etniczne • Grupa krwi A • Rodzinne występowanie raka żołądka • Predyspozycje genetyczne (np. nosicielstwo mutacji genów <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>) • Wrodzone zespoły nowotworowe (dziedziczny rozsiany rak żołądka, zespół Lyncha, rodzinna polipowatość gruczolakowata, zespół Li-Fraumeni, zespół Peutza-Jeghersa)
Czynniki kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • Poprzednia operacja żołądka • Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> • Choroby żołądka: przewlekłe zapalenie żołądka, niedokrwistość złośliwa, gastropatia przerostowa, choroba wrzodowa żołądka • Choroba refluksowa przełyku • Zakażenie wirusem Epsteina-Barr • Pospolity zmienny niedobór odporności (ang. <i>common variable immunodeficiency</i>, CVID)
Czynniki środowiskowe	<ul style="list-style-type: none"> • Czynniki żywieniowe: dieta bogata w produkty solone, wędzone lub konserwowane, niskie spożycie owoców i warzyw • Otyłość/nadwaga • Palenie tytoniu • Nadmierne spożycie alkoholu • Niektóre zawody: pracownicy przemysłu węglowego, metalowego i gumowego, pracownicy zatrudnieni przy produkcji azbestu

2.1.2 Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania histologicznego wycinków błony śluzowej żołądka pobranych podczas endoskopii. Zaleca się pobieranie wielu (≥ 6) wycinków z owrzodzeń, zwłaszcza z ich brzegu (rak wczesny często przypomina wrzód trawienny) (Szczeklik 2021). Badanie histologiczne powinno obejmować także ocenę stanu receptorów HER2 (HER2+++), a w przypadkach granicznej wartości (HER2++), dodatkowo ocenę amplifikacji genu *HER2* metodą FISH. **Dodatni stan HER2 stwierdza się najczęściej w raku żołądka typu jelitowego zlokalizowanym we wpuszcie żołądka lub połączeniu przetykowo-żołądkowym** (Onkonet).

Wśród badań pomocniczych, wykonywanych w celu rozpoznania raka żołądka przeprowadza się m.in. badanie endoskopowe. Umożliwia ono nie tylko wykrycie raka na wszystkich etapach zaawansowania, ale również stanów przedrakowych, takich jak rozległe zanikowe zapalenie żołądka, metaplasja jelitowa czy dysplazja. We wczesnym stadium raka żołądka zmiany mogą być trudne do zauważenia, szczególnie te imitujące zapalenie błony śluzowej tj. zmiany zabarwienia, struktury powierzchni i rysunku naczyniowego. Rak zaawansowany to przeważnie rozległe owrzodzenie lub egzofityczny guz z obszarami rozpadu (Szczeklik 2021).

Przy braku możliwości postawienia rozpoznania z zastosowaniem gastrokopii przeprowadza się operację zwiadowczą (metodą laparotomii), która jest metodą z wyboru w procesach rozrostowych w obrębie jamy brzusznej i miednicy. Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie badanie mikroskopowego materiału pobranego w czasie gastrokopii, laparoskopii lub laparotomii (KRN).

Badanie ultrasonograficzne pozwala na ocenę zaawansowania procesu nowotworowego, wykrycie ewentualnych przerzutów w wątrobie, okolicznych węzłach chłonnych czy też stwierdzenie zajęcia sąsiednich narządów. Szczególnym rodzajem badania ultrasonograficznego jest EUS (endosonografia), dzięki której możliwa jest bardziej precyzyjna ocena grubości nacieku nowotworowego w żołądku (Szczeklik 2021, KRN). Tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (NMR), pozytonowa tomografia emisyjna (PET) pozwalają na dokładniejszą niż ultrasonografia ocenę stopnia zaawansowania nowotworów żołądka, co czyni je przydatnymi w kwalifikacji pacjenta do zabiegu operacyjnego (KRN).

Badania laboratoryjne (morfologia, biochemia) nie mają znaczenia w rozpoznawaniu raka żołądka, są natomiast przydatne w ocenie stanu wydolności narządowej chorego. Niedokrwistość lub niski poziom albumin towarzyszy zwykle zaawansowanej chorobie (Szczeklik 2021, KRN). Markery nowotworowe - najczęściej oceniane CA19-9 i CEA (antygen rakowo- płodowy) nie są wiarygodne, gdyż ich stężenie może wzrastać w innych nowotworach, np. trzustki, jelita grubego, wątroby i chorobach nienowotworowych. Markery te mogą być przydatne w wykryciu ewentualnego nawrotu choroby po leczeniu operacyjnym. Podwyższone stężenia CA19-9 i CEA stwierdza się w zaawansowanych postaciach raka żołądka (KRN).

Stopień zaawansowania raka żołądka określany jest wg stanowiącej obecnie standard klasyfikacji UICC/AJCC (ang. *Union of International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*) opartej na systemie TNM (ang. *Tumor - Node - Metastasis*). W przypadku raka żołądka klasyfikacja ta odnosi się do raków powstałych w obrębie żołądka, czyli w odległości większej niż 5 cm od połączenia przetykowo-żołądkowego lub w obrębie 5 cm od połączenia przetykowo-żołądkowego i nieszerzających się na przetyk (Potemski 2013). W Tab.

2 przedstawiono definicje cech TNM, a w Tab. 3 klasyfikację zaawansowania raka żołądka wg UICC/AJCC.

Tab. 2 Definicje cech TNM (ang. *Tumor - Node - Metastasis*) raka żołądka według klasyfikacji UICC/AJCC.

Guz pierwotny	
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (in-situ) - rak nie naciekający blaszki właściwej błony śluzowej, dysplazja wysokiego stopnia
T1	guz nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej lub warstwę podśluzową
T1a	guz nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1b	guz nacieka warstwę podśluzową
T2	guz nacieka warstwę mięśniową właściwą
T3	guz nacieka warstwę podsurowicówkową
T4	guz nacieka otrzewną trzewną lub sąsiednie struktury tkankowe
T4a	guz nacieka otrzewną trzewną
T4b	guz nacieka sąsiednie struktury tkankowe*
Regionalne węzły chłonne	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzuty w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych
N2	przerzuty w 3-6 regionalnych węzłach chłonnych
N3	przerzuty w 7 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
N3a	przerzuty w 7-15 regionalnych węzłach chłonnych
N3b	przerzuty w 16 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
Przerzuty odległe	
M0	nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1	występują przerzuty odległe, w tym przerzuty do otrzewnej, dodatkowo badanie cytologiczne płynu z otrzewnej, przerzut do sieci większej nie stanowiący bezpośredniego nacieku guza pierwotnego

* sąsiednie struktury tkankowe: śledziona, okrężnica poprzeczna, wątroba, przepona, trzustka, powłoki jamy brzusznej (otrzewna ścienna), nerka, nadnercze, jelito cienkie;

Tab. 3 Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka żołądka wg UICC/AJCC.

Stopień zaawansowania	Guz pierwotny (T)	Regionalne węzły chłonne (N)	Przerzuty odległe (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
IIB	T3, T4a	N0	M0
III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
IVA	T4b	każdy N	M0
IVB	każdy T	każdy N	M1

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Rak żołądka, we wczesnych stadiach zaawansowania zazwyczaj nie daje objawów na tyle charakterystycznych, by od razu nasunąć podejrzenie procesu nowotworowego. Liczne nieskuteczne próby leczenia zachowawczego (objawowego) zgłaszanych dolegliwości skłaniają do poszerzenia diagnostyki o endoskopię i badania obrazowe, na podstawie których stawiane jest rozpoznanie (Onkonet). Objawy raka żołądka są niecharakterystyczne i mogą być identyczne z tymi, które obserwowane są w innych powszechnych chorobach, takich jak zapalenie błony śluzowej żołądka czy też choroba wrzodowa lub refluksowa (Szczeklik 2021, KRN).

Objawy, mogące sugerować patologię w obrębie żołądka to tzw. dyspepsja - przewlekłe bóle brzucha zwłaszcza o stałym charakterze, zlokalizowane w nadbrzuszu, nasilające się po posiłku, a zmniejszające na czczo, nieustępujące po lekach zobojętniających, szybkie poposiłkowe uczucie pełności, odbijania, nudności i wymioty, brak łaknienia czy zgaga. Zwracanie pokarmów (nie mylić z wymiotami) występuje w przypadku guza wpustu zamykającego przejście z przetyku do żołądka. Poza tym, przy długo trwającym procesie pojawiają się objawy niedokrwistości, związane z krwawieniem z guza, jak i zajęciem błony śluzowej żołądka, spadkiem produkcji i niedoborem czynnika wewnętrznego i co za tym idzie, zmniejszonym wchłanianiem witaminy B12 (niedokrwistość megaloblastyczna) (Szczeklik 2021, KRN).

Dysfagia, termin określający utrudnione przechodzenie pokarmu z jamy ustnej przez przetyk do żołądka może towarzyszyć nowotworom o lokalizacji okołowpustowej. Krwawienie z guza manifestuje się pod postacią smolistych stolców bądź wymiotów z domieszką świeżej (wpust) lub hemolizowanej krwi (tzw. wymioty fusowate - okolica trzonu żołądka i odźwiernikowa) (KRN).

Zaawansowana postać charakteryzuje się: chudnięciem, stałym słabym bólem w nadbrzuszu, uczuciem sytości poposiłkowej, nudnościami, objawami wynikającymi z niedokrwistości. Zaawansowana choroba objawia się wyczuwalnym w badaniu przedmiotowym guzem, opuchliną brzuszną i objawami wynikającymi z obecności przerzutów (Potemski 2013).

Utrata masy ciała i postępujące wyniszczenie związane są zarówno z utrudnieniem w przyjmowaniu pokarmów, jak i kacheksją nowotworową w zaawansowanej postaci choroby. Stany podgorączkowe, poty nocne mogą towarzyszyć w późniejszym okresie choroby, może dochodzić także do rozwoju zespołów paraneoplastycznych. Gdy dochodzi do wtórnego zajęcia węzłów chłonnych i narządów odległych obserwujemy objaw Troisiera (powiększony węzeł Virchowa w dole nadobojczykowym lewym) oraz powiększenie wątroby z towarzyszącym wodobrzuszem (Szczeklik 2021, KRN).

Rozprzestrzenianie się przerzutów jest śmiertelne, powoduje efekt masy i zaburza fizjologiczną homeostazę. W ciągu ostatnich lat obserwuje się wzrost odsetka pacjentów (do ponad 40%) z rakiem żołądka, u których występują przerzuty (Bernards 2013, Thomassen 2014, Hundahl 2002). Najczęstszymi miejscami powstawania przerzutów jest wątroba (u 48%), otrzewna (32%) i płuca (15%) (Riihimäki 2016).

Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania histologicznego (grade) i klinicznego (klasyfikacja TNM - głębokość i rozległość naciekania guza, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, przerzuty do otrzewnej, przerzuty odległe) (Onkonet). W Tab. 4 przedstawiono odsetki

rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka żołądka, objętych w latach 2012-2018 amerykańskim rejestrem SEER (ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*). Biorąc pod uwagę wszystkie stopnie zaawansowania wg SEER, około 33,3% pacjentów przeżywa 5 lat. Wraz z rozprzestrzenianiem się nowotworu rokowanie u chorych pogarsza się i wynosi 5,9% u osób, u których doszło do odległych przerzutów (SEER 2018).

Tab. 4 Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka żołądka w zależności od tego jak daleko nowotwór może się rozprzestrzeniać (SEER 2018).

Stopnie zaawansowania nowotworu wg SEER	Odsetek przeżyć 5-letnich (%) (95%CI)
Zlokalizowany	71,8 (70,5 - 73,0)
Regionalny	32,9 (31,6 - 34,2)
Odległy	5,9 (5,4 - 6,5)
Wszystkie stopnie zaawansowania SEER łącznie	33,3 (32,7 - 33,9)

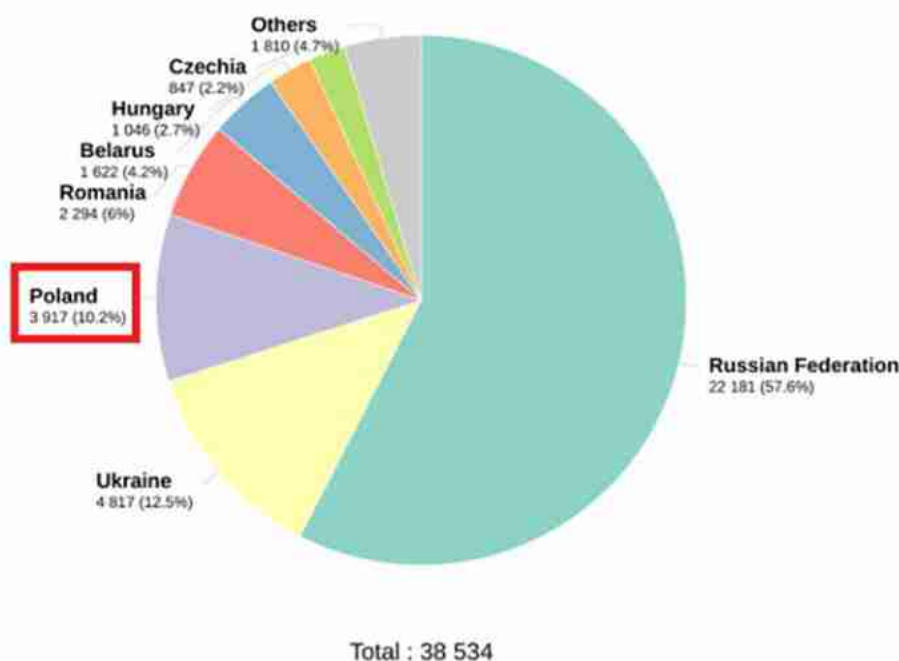
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Chorobowość w Polsce

Pochodzące z 2020 roku, najnowsze dane przedstawione przez *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) określają roczną wartość chorobowości raka żołądka w Polsce na 10,3/100 000. W 2020 roku, wśród krajów Europy Centralnej i Wschodniej, Polska znajdowała się na trzecim miejscu pod względem częstości występowania raka żołądka, tuż za Ukrainą i Rosją (Ryc. 2).

Chorobowość 5-letnia jest miarą, która określa liczbę żyjących chorych z rozpoznaniem nowotworu zdiagnozowanym w ciągu poprzedzających 5 lat (Zatoński 2015). W 2020 roku, według oszacowań przeprowadzonych przez *Global Cancer Observatory*, 5-letnią wartość chorobowości raka żołądka w Polsce oszacowano na 27,0/100 000 (GLOBOCAN 2020).

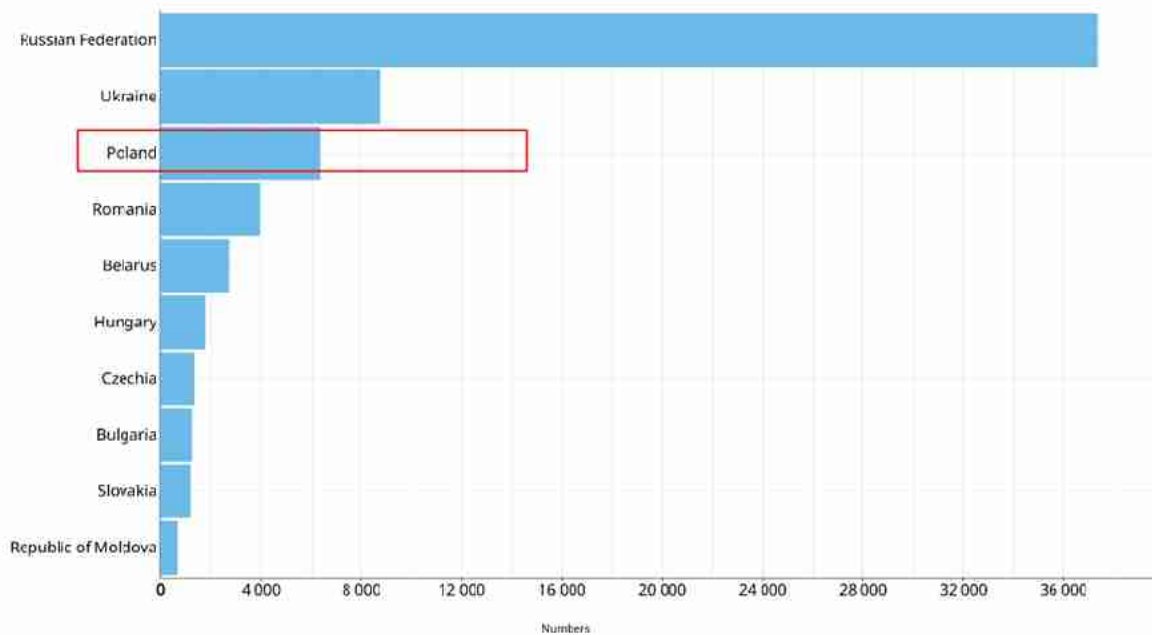
Ryc. 2 Częstość występowania raka żołądka w Europie Centralnej i Wschodniej w 2020 roku dla obu płci, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).



2.1.4.2 Zapadalność w Polsce

Pochodzące z 2020 roku, najnowsze dane przedstawione przez *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) określają liczbę zachorowań na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce na 6 386, co stanowi standaryzowany względem populacji światowej współczynnik zapadalności równy 7,8/100 000. W 2020 roku, wśród krajów Europy Centralnej i Wschodniej, Polska znajdowała się na trzecim miejscu pod względem raportowanych nowych przypadków raka żołądka, tuż za Ukrainą i Rosją (GLOBOCAN 2020) (Ryc. 3).

Ryc. 3 Zachorowania na nowotwór złośliwy żołądka w Europie Centralnej i Wschodniej w 2020 roku dla obu płci, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).



W 2019 roku, zgodnie z danymi opublikowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów, zapadalność na raka żołądka w Polsce, standaryzowana względem populacji europejskiej, oszacowano na 9,34/100 000. Odnotowana liczba zachorowań jest ponad dwukrotnie wyższa u mężczyzn (13,87/100 000) w porównaniu do kobiet (6,01/100 000) (KRN baza online) (Ryc. 5).

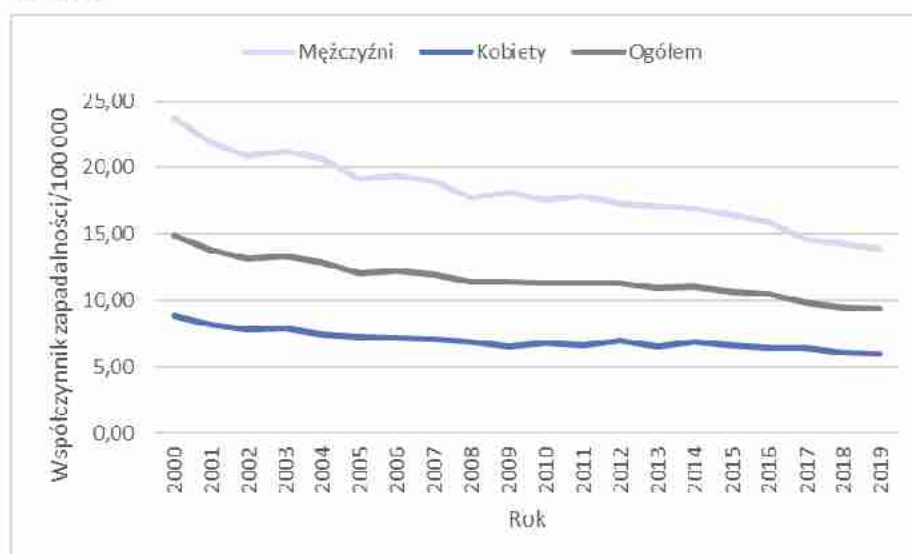
W ostatnim dwudziestoleciu (1999 - 2019), rak żołądka był szóstym u mężczyzn i dziesiątym u kobiet, najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym. Obecnie nowotwory złośliwe żołądka stanowią u mężczyzn około 4%, a u kobiet 2% zachorowań spośród wszystkich nowotworów (KRN baza online) (Ryc. 4).

Ryc. 4 Częstość zachorowań na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce w 2019 roku (na podstawie KRN baza online).



W Polsce w ciągu ostatnich dwóch dekad obserwuje się zmniejszenie zapadalności na nowotwory złośliwe żołądka ogółem - z wartości równej 14,91/100 000 w 2000 r. do 9,34/100 000 w 2019 r. W populacji mężczyzn, wartość zapadalności zmniejszyła się niemal dwukrotnie - z 23,68/100 000 w 2000 r. do 13,87/100 000 w 2019 r. (KRN baza online) (Ryc. 5).

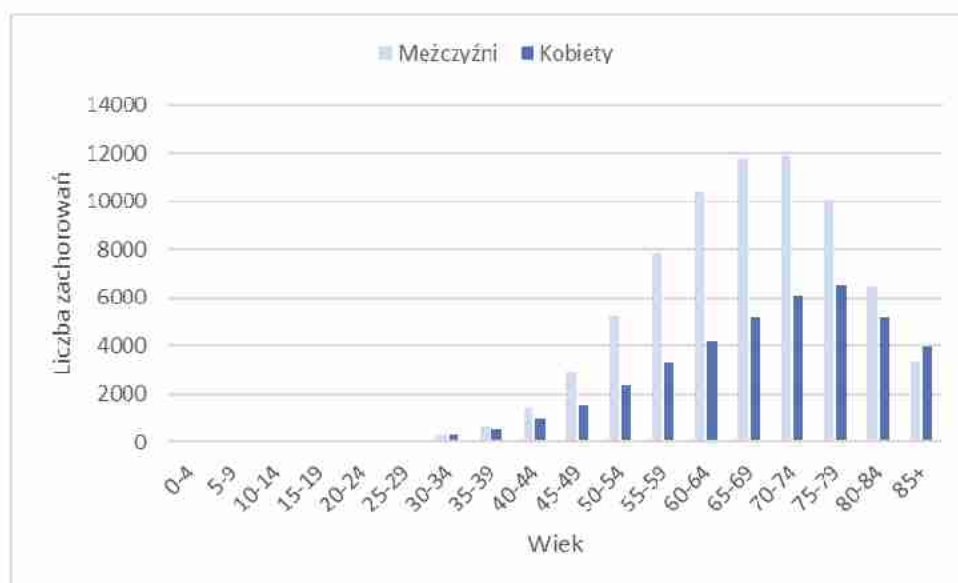
Ryc. 5 Zapadalność na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce w latach 2000-2019 (KRN baza online).*



* podane wartości zapadalności to współczynniki standaryzowane względem populacji Europy;

Ryzyko zachorowania na raka żołądka wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest ono około 2 - 2,5 razy wyższe niż u kobiet. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe żołądka występuje po 50-tym roku życia (92% zachorowań u mężczyzn i 91% zachorowań u kobiet). Około ¾ zachorowań na raka żołądka u obu płci przypada na populację osób starszych (powyżej 65. r.ż.) (KRN baza online).

Ryc. 6 Zachorowania na nowotwór złośliwy żołądka w Polsce w latach 1999-2019 w zależności od wieku (KRN baza online).

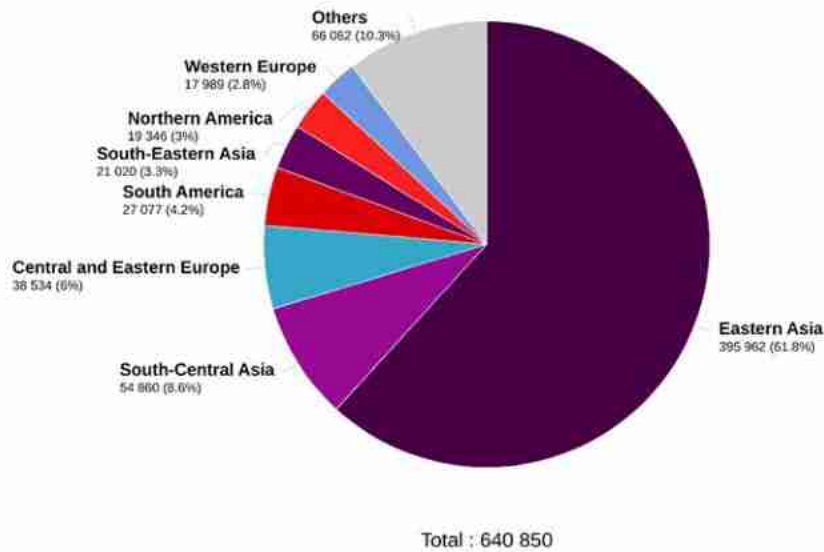


W 2018 roku w Polsce, zgodnie z danymi przedstawionymi przez Świętokrzyskie Centrum Onkologii, standaryzowany względem wieku i populacji świata współczynnik zapadalności na raka żołądka został określony na 9,52/100 000 u męczyzn i 4,17/100 000 u kobiet, stanowiąc odpowiednio 3 246 i 1 860 zachorowań (ŚCO 2018).

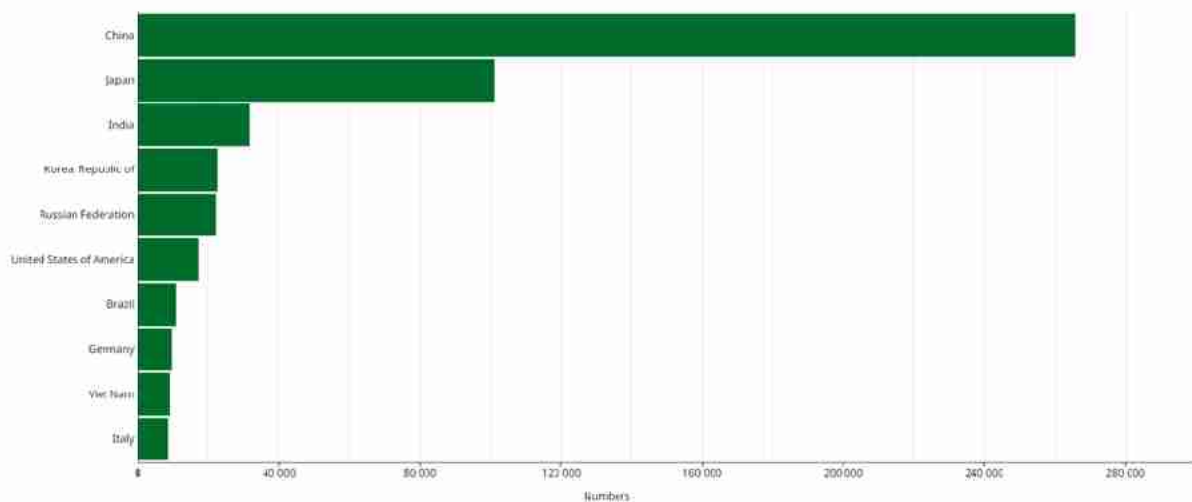
2.1.4.3 Chorobowość na świecie

W 2020 roku oszacowano, że rak żołądka był piątym co do częstości występowania nowotworem na świecie. Liczba chorych określona została na 640 850, co stanowi współczynnik chorobowości równy 8,2/100 000. Rak żołądka charakteryzuje się wyraźnym zróżnicowaniem geograficznym pod względem częstości występowania - ponad 75% chorych stanowią mieszkańcy Azji (Ryc. 7). Najwyższe wskaźniki chorobowości obserwuje się we Wschodniej i Południowo-Środkowej Azji (Ryc. 8). Najniższe wartości chorobowości odnotowuje się w Europie Zachodniej (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 7 Częstość występowania raka żołądka w poszczególnych obszarach świata w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).

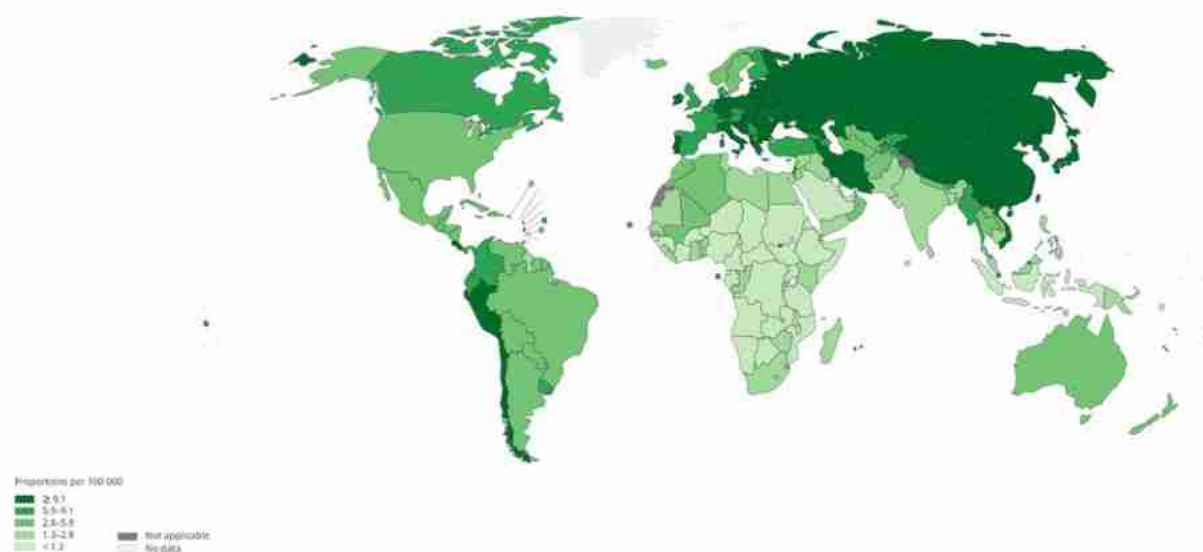


Ryc. 8 Częstość występowania raka żołądka w poszczególnych krajach w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).



W 2020 roku w Europie odnotowano 81 577 chorych na raka żołądka. Najwyższe współczynniki chorobowości na raka żołądka raportuje się w Europie Środkowej i Wschodniej, w tym dla Litwy (19,0/100 000), Estonii (17,4/100 000) i Białorusi (17,2/100 000). W krajach Europy Zachodniej, najwyższy współczynnik chorobowości odnotowano dla Portugalii (16,8/100 000; Ryc. 9) (GLOBOCAN 2020).

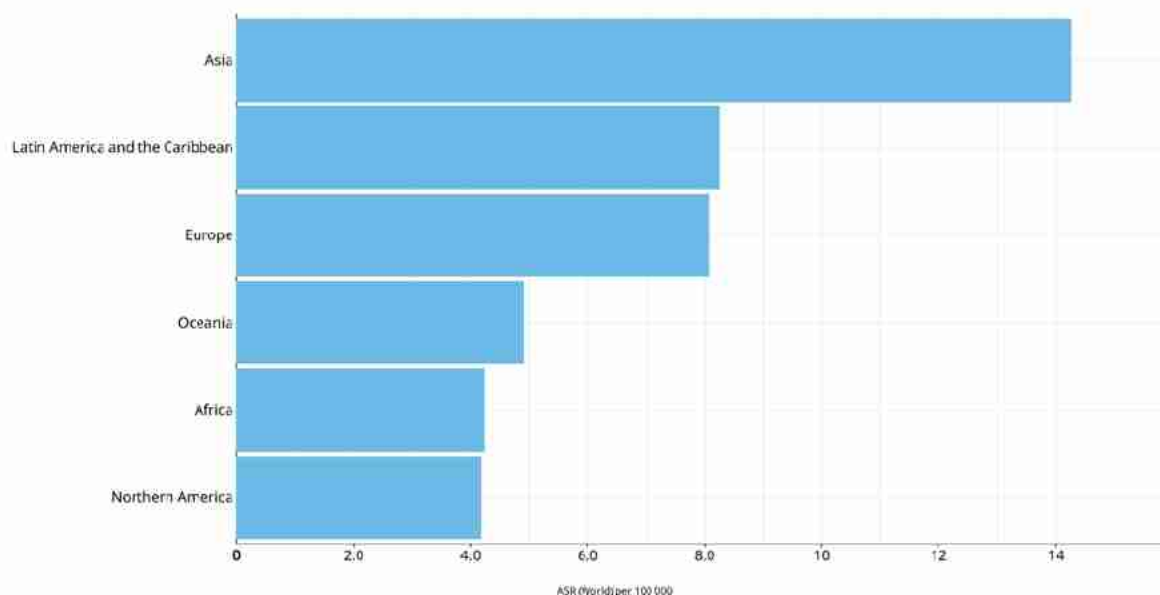
Ryc. 9 Chorobowość na raka żołądka na świecie w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).



2.1.4.4 Zapadalność na świecie

W 2020 roku, liczba odnotowanych na świecie nowych przypadków raka żołądka została określona na 1 089 103, co odpowiada współczynnikowi zapadalności równemu 11,1/100 000. Najwyższą wartość zapadalności odnotowano w Azji (14,3/100 000). W Ameryce Łacińskiej i Karaibach oraz Europie, raportowane współczynniki zapadalności były zbliżone i wynosiły odpowiednio 8,3/100 000 i 8,1/100 000 (Ryc. 10) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 10 Zapadalność na raka żołądka na świecie w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).



W 2020 roku w Europie odnotowano 136 038 zachorowań na raka żołądka. Najwyższe współczynniki zapadalności raportowano w Europie Centralnej i Wschodniej, w tym dla Białorusi (15,4/100 000), Rosji (13,5/100 000), Litwy (13,0/100 000), Estonii (12,3/100 000) i Łotwy (12,0/100 000). Spośród krajów Europy Zachodniej, najwyższy współczynnik zapadalności raportowano dla Portugalii (11,0/100 000) (GLOBOCAN 2020).

Ryc. 11 Zapadalność na raka żołądka na świecie w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).



W tabeli poniżej przedstawiono dane dla 10 krajów o najwyższych wskaźnikach zapadalności na raka żołądka w 2020 roku (Tab. 5). Raportowany dla świata wskaźnik zapadalności oszacowany został na 11,1/100 000. Najwyższą wartość zapadalności odnotowano dla Mongolii (32,5/100 000) i Japonii (31,6/100 000) (WCRF 2020).

Tab. 5 Kraje o najwyższym wskaźniku zapadalności na raka żołądka odnotowane w 2020 roku (WCRF 2020).

Nr	Kraj	ASR/100 000
	Świat	11,1
1.	Mongolia	32,5
2.	Japonia	31,6
3.	Korea Południowa	27,9
4.	Tadżykistan	23,4
5.	Chiny	20,6
6.	Kirgistan	19,7
7.	Cabo Verde	18,4
8.	Bhutan	17,7
9.	Iran	17,5
10.	Kazachstan	15,8

* ASR (ang. *age-standardized rate*) - standaryzowany (wg wieku) współczynnik zachorowalności; wartości dla obu płci

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

U chorych z zaawansowanym rakiem żołądka stosuje się leczenie paliatywne, czyli takie, którego intencją nie jest wyleczenie, lecz wydłużenie czasu przeżycia, poprawa jego jakości oraz zabezpieczenie przed ewentualnymi powikłaniami (krwawienie, niedrożność). Wśród dostępnych terapii wyróżnia się metody chirurgiczne oraz chemio- lub radioterapię (KRN).

Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych (Potemski 2013).

Najczęściej używane leki to: cisplatyna, oksaliplatyna, fluorouracyl, doksorubicyna. W razie dyskwalifikacji z chemioterapii pacjent otrzymuje leczenie objawowe polegające na łagodzeniu symptomów choroby bez wpływu na jej przyczynę. Radioterapia lub leczenie chirurgiczne są uzasadnione w niedrożności lub krwawieniu (Szczeklik 2021, KRN).

Dodanie docetakselu do schematu zawierającego FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z terapią wyłącznie dwulekową, ale wiąże się z większą toksycznością. Szczególną uwagę należy zwrócić na ochronę szpiku kostnego, jako tkanki najbardziej podatnej na toksyczność chemioterapeutyków; stąd też profilaktycznie u niektórych pacjentów należy zastosować preparaty stymulujące szpik (granulopoetyny) (Potemski 2013, Onkonet).

Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej tolerowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. W przypadku chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny (uszkodzenie nerek, nadwrażliwość na lek) wykazano porównywalną skuteczność schematu zawierającego irynotekan z FU oraz folinianem wapnia. Monoterapię FU można zastosować z powodzeniem u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny i dużym ryzykiem nietolerancji działań niepożądanych (Potemski 2013, Onkonet).

W przypadku wykazania w badaniach molekularnych nadekspresji bądź amplifikacji receptora HER2 w komórkach raka, wskazane jest dodanie trastuzumabu do schematu zawierającego cisplatynę i fluoropirymidynę w leczeniu 1 linii (Potemski 2013, Onkonet).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■
	■	■

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia raka żołądka. Analizę rekomendowanych terapii ograniczono do populacji wskazanej we wniosku - III linii leczenia zaawansowanego raka żołądka (ang. *gastric cancer*, GC). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 13 wytycznych klinicznych pochodzących z lat 2015 - 2022, dotyczących leczenia zaawansowanego raka żołądka.

Wytyczne opublikowane po rejestracji triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu GC

Dziesięć wytycznych klinicznych zostało opublikowanych po zarejestrowaniu triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka, w tym najnowsze wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2022) oraz kanadyjskie *Alberta Health Services* (AHS 2021), a także europejskie *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (DGHO 2021), opinia ekspertów szwajcarskich (2021), *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2022), *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM 2019). Wśród pozostałych wytycznych znajdują się *Brazilian Gastric Cancer Association* (BGCA 2021), *Chinese Society of Clinical Oncology* (CSCO 2021), *Pan-Asian* 2019 oraz *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA 2020).

Spośród 10 wymienionych wytycznych, 7 (DGHO 2021, eksperci szwajcarscy 2021, ESMO 2022, SEOM 2019, NCCN 2022, AHS 2021, Pan-Asian 2019) rekomenduje stosowanie triflurydyny/typiracylu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Stosowanie triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia rekomendowane jest przez NCCN 2022, AHS 2021, DGHO 2021, ekspertów szwajcarskich, ESMO 2022, SEOM 2019, Pan-Asian 2019. **Najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 roku przypisują preparatowi Lonsurf® kategorię rekomendacji 1, tzn. preferowaną opcję leczenia u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem żołądka w III linii leczenia lub w następnej kolejności.** Podobnie AHS 2021, nadaje poziom dowodów I dla triflurydyny/typiracylu. Wśród europejskich wytycznych klinicznych, ESMO 2022 nadaje poziom rekomendacji I

A, a SEOM 2019 podkreśla wysoką jakość dowodów oraz silną rekomendację dotyczącą stosowania triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia.

Wytyczne, w których rekomendowane jest stosowanie triflurydyny/typiracylu podkreślają znaczące korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z placebo, wynikające ze stosowania preparatu Lonsurf® (Siebenhuner 2021). W uzasadnieniu rekomendacji pojawia się odwołanie do randomizowanego badania klinicznego III fazy, z udziałem pacjentów z rakiem żołądka opornym na chemioterapię (pacjenci leczeni co najmniej dwiema wcześniejszymi liniami chemioterapii), w którym podawana triflurydyna/typiracyl wpłynęła na poprawę przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w porównaniu z placebo (OS: 5,7 w porównaniu z 3,6 miesiąca, HR=0,69, 95%CI: 0,56-0,85, $p<0,001$) (AHS 2021, ESMO 2022, SEOM 2019). NCCN 2022 w swoich wytycznych podkreśla, że triflurydyna/typiracyl została zarejestrowana przez FDA w 2019 r. we wskazaniu leczenia uprzednio leczonego nawrotowego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka (GC), w tym gruczolakoraka potężnego przetykowo-żołądkowego (GEJ), na podstawie wyników globalnego badania III fazy - TAGS. W badaniu odnotowano poprawę mediany OS (ang. *overall survival*) o 2,1 miesiąca (5,7 mies. w gr. triflurydyny/typiracylu vs 3,6 mies. w gr. placebo) po zastosowaniu triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85; $p=0,0003$). Uzyskany w badaniu PFS (ang. *progression-free survival*) był istotnie dłuższy w grupie chorych leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo (odpowiednio 2,0 mies. vs 1,7 mies.; HR=0,57; 95%CI: 0,47; 0,70; $p<0,0001$) (NCCN 2022)..

Wytyczne opublikowane przed rejestracją triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu GC

Trzy odnalezione wytyczne kliniczne zostały opublikowane przed rejestracją triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu raka żołądka, w tym wytyczne polskie - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2015), francuskie *Société Nationale Française de Gastro-Entérologie* (SNFGE 2018) oraz koreańskie *Korean Gastric Cancer Association* (KGCA 2018).

W wytycznych PTOK 2015 znajdują się rekomendacje dotyczące leczenia uogólnionego raka żołądka. Wskazują one, że wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Do schematów CTH o największej skuteczności, PTOK zalicza skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną tj. ECF, ECX oraz EOX. Wśród pozostałych stosowanych schematów leczenia wymieniane jest DCF, CPT-11 + FU/LV, XP, FUP, ELF oraz trastuzumab z XP/FUP. PTOK podkreśla, że chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem.

Wytyczne SNFGE 2018 nie wymieniają schematu III linii leczenia raka żołądka - odwołują się jedynie do rekomendacji dotyczących II linii leczenia. Koreańskie wytyczne KGCA 2018 wskazują, że paliatywne leczenie systemowe trzeciej linii jest zalecane u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, jeśli stan sprawności pacjenta i funkcje głównych narządów są zachowane. KGCA 2018 podkreśla także, że radioterapię paliatywną można zaproponować w celu złagodzenia objawów i/lub poprawy przeżycia w nawrotowym lub przerzutowym raku żołądka.

Tab. 7. Przegląd rekomendowanych interwencji leczeniu raka żołądka wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne opublikowane po rejestracji triflurydyny/typiracylu w leczeniu GC	
Europa	
<p>European Society for Medical Oncology (ESMO), 2022</p>	<p>Terapia III linii: u pacjentów z PS 0-1 zaleca się chemioterapię trzeciego rzutu z zastosowaniem triflurydyny/typiracylu [I, A]. Alternatywne metody leczenia obejmują taksan lub irynotekan [II, B]. W randomizowanym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z rakiem żołądka opornym na chemioterapię (pacjenci leczeni co najmniej dwiema wcześniejszymi liniami chemioterapii), triflurydyna/typiracyl poprawiła całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS) w porównaniu z placebo (OS: 5,7 w porównaniu z 3,6 miesiąca, HR=0,69, 95%CI: 0,56-0,85, p<0,001) (ESMO 2022).</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie Société Suisse d'Hématologie (SGH-SSH), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) 2021</p>	<p>Chemioterapia paliatywna wydłuża czas przeżycia chorych na raka żołądka w IV stopniu zaawansowania w porównaniu z terapią wyłącznie wspomagającą i stabilizuje jakość ich życia. Przy ustalaniu wskazania do chemioterapii należy wziąć pod uwagę stan ogólny chorego, choroby współistniejące, preferencje chorego oraz toksyczność planowanego schematu.</p> <p>Zalecany standardem są chemioterapie dubletowe, oparte na platynie i fluoropirymidynie. Zarówno w terapii dubletowej, jak i tripletowej, cisplatynę można zastąpić oksaliplatiną bez utraty skuteczności.</p> <p>Terapia III linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • triflurydyna/typiracyl, • najlepsza dostępna terapia (ang. best supportive care, BSC) (Lordick 2021).
<p>Opinia ekspertów szwajcarskich, 2021</p>	<p>Obecnie inhibitory punktów kontrolnych nie odgrywają żadnej roli w leczeniu II linii zaawansowanego raka żołądka. W terapii III linii aGC, pembrolizumab został za-</p>

	<p>twierdzony przez FDA w 2017 roku (ale nie przez EMA lub Swissmedic). Alternatywnym inhibitorem punktów kontrolnych w leczeniu III linii jest niwolumab, który został dopuszczony do stosowania przez Swissmedic na podstawie kontrolowanego placebo badania ATTRACTION-02. Chociaż niwolumab wykazywał aktywność niezależnie od ekspresji PD-L1, wyniki tego badania nie zostały szeroko przyjęte w krajach zachodnich, głównie ze względu na czysto azjatycką populację badaną.</p> <p>W opornej na leczenie chorobie TAS-102 wykazał wyraźną korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu z placebo w badaniu III fazy. Ponieważ toksyczność była możliwa do opanowania, a jakość życia mogła być utrzymana, stanowi on standard postępowania w tym przypadku. Jak wspomniano wcześniej, niwolumab jest kolejną opcją, która wykazała przewagę nad placebo w badaniu III fazy (ATTRACTION-2). Populacja tego badania obejmowała wyłącznie pacjentów azjatyckich, co sprawia, że w świecie zachodnim niwolumab jest raczej niechętnie stosowany w tej grupie chorych.</p> <p>Ponieważ opcje drugiej linii doprowadziły do poprawy rokowania, coraz większy odsetek chorych na aGC staje się kandydatami do terapii trzeciej linii.</p> <p>W tej sytuacji TAS-102 i niwolumab wykazały w badaniach III fazy znaczące korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z placebo. Niwolumab nie jest jednak szeroko akceptowany w tej sytuacji w świecie zachodnim ze względu na wyłącznie azjatycką populację badaną.</p> <p>Do chwili obecnej (marzec 2021 r.) leki zatwierdzone przez EMA i Swissmedic do stosowania w aGC w pierwszej, drugiej i trzeciej linii obejmują pochodne platyny, 5FU, taksany, irinotecan, ramucirumab i TAS-102 (tylko EMA). Zatwierdzenie pembrolizumabu na podstawie badania Keynote-590 jest w toku (Siebenhuner 2021).</p>
<p>Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2019</p>	<p><u>Terapia III linii:</u></p> <p>Okolo 50% pacjentów z GC i GEJA jest wystarczająco sprawnych, aby otrzymać leczenie drugiej linii, a tylko 20% w przypadku trzeciej linii. Wyniki niedawno przeprowadzonego randomizowanego badania III fazy TAGS RCT potwierdziły korzyści z trzeciej linii CT z zastosowaniem triflurydyny/typiracylu pod względem przeżycia i czasu do pogorszenia ECOG/PS (E: wysoka, R: silna) (Martin-Richard 2019).</p>
<p>Ameryka</p>	
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022</p>	<p>Nieresekcyjny rak żołądka miejscowo zaawansowany, miejscowo nawrotowy lub z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych w stanie sprawności wg. skali Karnofsky'ego $\geq 60\%$ lub w skali ECOG ≤ 2, w przypadku diagnozy lub podejrzenia raka przerzutowego, wykonuje się badania w celu wykrycia mutacji w genie HER2, PD-L1 i badania mikrosatelitarne, jeśli nie były wykonywane wcześniej (można rozważyć przeprowadzenie NGS). Rekomendowane jest zastosowanie chemioradioterapii (tylko jeśli nowotwór jest nieresekcyjny, a chemioradioterapia nie była wcześniej stosowana), leczenia systemowego lub najlepszego leczenia wspomagającego (ang. <i>best supportive care</i>, BSC), • u chorych w stanie sprawności wg. skali Karnofsky'ego $< 60\%$ lub w skali ECOG ≥ 3, stosuje się BSC. <p><u>Terapia II i kolejnej linii leczenia - preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab i paklitaksel (kategoria 1), • fam-trastuzumab deruxtecan-nxki w leczeniu gruczolakoraka HER2-dodatniego z nadekspresją, • docetaksel (kategoria 1), • paklitaksel (kategoria 1), • irynotekan (kategoria 1), • fluorouracyl i irynotekan. <p><u>Terapia III linii:</u></p> <p>Triflurydyna i typiracyl są zalecane jako preferowana opcja leczenia kategorii 1 u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem żołądka w trzeciej linii leczenia lub w następnej kolejności.</p> <p>NCCN podkreśla, że triflurydyna/typiracyl została zarejestrowana przez FDA w 2019 r. we wskazaniu leczenia uprzednio leczonego nawrotowego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka (GC), w tym gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego (EGJ), na podstawie wyników globalnego badania III fazy - TAGS, w którym zrandomizowano 507 pacjentów z wcześniej silnie leczonym przerzutowym rakiem żołądka lub EGJ w stosunku 2:1 w celu otrzymania triflurydyny/typiracylu</p>

	<p>oraz najlepszego leczenia podtrzymującego (N=337) lub placebo plus najlepszego leczenia podtrzymującego (N=170). W badaniu odnotowano poprawę mediany OS o 2,1 miesiąca (5,7 vs 3,6 miesiąca) po zastosowaniu triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85; p=0,0003). PFS był istotnie dłuższy w grupie triflurydyny/typiracylu (2,0 vs 1,7 miesiąca; HR=0,57; 95%CI: 0,47; 0,70; p < 0,0001). Korzyści z terapii triflurydyną/typiracylem obserwowano niezależnie od tego, czy pacjent przeszedł wcześniej gastrektomię. Najczęściej zgłaszanymi działaniami toksycznymi stopnia 3-4 były neutropenia (38%), leukopenia (21%), niedokrwistość (19%), oraz limfocytopenię (19%). U pacjentów w wieku co najmniej 65 lat częściej występowała umiarkowana niewydolność nerek w porównaniu z ogólną populacją badaną (31% vs 17%).</p> <p>Triflurydyna /typiracyl są zalecane jako preferowana opcja leczenia kategorii 1, w trzeciej lub kolejnej linii leczenia, u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem żołądka. Jednakże triflurydyna i typiracyl nie spowodowały żadnych częściowych lub całkowitych odpowiedzi i wywołały znaczne działania toksyczne stopnia 3-4. Dlatego leczenie to powinno być rozważane w bardzo wybranej populacji pacjentów z rakiem żołądka o małej objętości, u których objawy są minimalne lub nie występują i którzy są w stanie połykać tabletki.</p> <p>Triflurydyna i typiracyl w dawce od 35 mg/m² do dawki maksymalnej wynoszącej 80 mg/m² (w oparciu o składnik triflurydyny). Podanie doustne dwa razy na dobę w dniach 1-5 oraz 8-12. Schemat należy powtarzać co 28 dni (NCCN 2022).</p>
Alberta Health Services (AHS) 2021	<p><u>Terapia III lub kolejnych linii:</u></p> <p>TAS-102 (triflurydyna/typiracyl)[Poziom dowodów: I] U pacjentów z ECOG 0-1, którzy otrzymali 2 lub więcej linii leczenia systemowego, TAS-102 wykazał poprawę mediany przeżycia całkowitego do 5,7 miesiąca z 3,6 miesiąca, w porównaniu z placebo (HR 0,69, CI95% 0,56-0,85, p = 0,00029, dwustronne p=0,00058). W przypadku TAS-102 obserwowano większą częstość występowania stopnia 3. lub wyższego w odniesieniu do neutropenii (n=114, 35=4%) i niedokrwistości (n=64, 19%), podczas gdy w przypadku placebo częściej występowały bóle brzucha (n=15, 9%) i ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (n=15, 9%). Nie zaobserwowano różnic w jakości życia między pacjentami leczonymi TAS-102 i placebo.</p> <p>TAS-102 (triflurydyna/typiracyl) 35 mg/m² po dwa razy dziennie w dniach 1-5 oraz 8-12 co 28 dni (AHS 2021).</p>
Świat	
Brazilian Gastric Cancer Association (BGCA), 2021	<p><u>Pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w dobrym stanie klinicznym, mają wskazania do paliatywnej CHT (poziom wiarygodności A; stopień rekomendacji 1), • którzy dobrze reagują na paliatywną chemioterapię i mają niewielką chorobę resztkową, są kandydatami do leczenia konwersyjnego w celu uzyskania resekcji R0 (poziom dowodów C; stopień zaleceń 2b). <p>Hipertermiczna chemioterapia dootrzewnowa (HIPEC) powinna być stosowana tylko w protokołach badawczych, ponieważ nadal nie ma spójnych dowodów na rzeczywiste korzyści z jej stosowania (poziom dowodów B; stopień zaleceń 2b).</p> <p>Pacjenci z rakiem żołądka z przerzutami, HER-2-dodatni, są wskazani do terapii celowanej (przeciwciała monoklonalne) połączonej z paliatywną chemioterapią (poziom wiarygodności A; stopień rekomendacji 1).</p> <p>Immunoterapia u chorych na przerzutowego raka żołądka powinna być stosowana tylko w protokołach badawczych, ponieważ nadal nie ma spójnych dowodów na jej rzeczywistą korzyść (poziom dowodów B; stopień zaleceń 2a) (Barchi 2021).</p>
Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), 2021	<p><u>Leczenie raka żołądka z przerzutami w późnym stadium zaawansowania</u></p> <p>U chorych, u których nie można wykonać radykalnej resekcji lub u których występują przerzuty, zaleca się kompleksowe leczenie oparte na ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, takiej jak paliatywna chirurgia, radioterapia, perfuzja dootrzewnowa i embolizacja tętnicza, ponieważ mogą one wydłużyć czas przeżycia i poprawić jakość życia. Takie przypadki powinny być omawiane w celu opracowania optymalnej, zindywidualizowanej strategii leczenia.</p> <p>Trzecia i kolejne linie leczenia (niezależnie od obecności mutacji HER2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • apatynib (poziom dowodów 1A, rekomendacja stopnia I), • monoterapia niwolumabem (poziom dowodów 1A, rekomendacja stopnia I), • monoterapia pembrolizumabem u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 (poziom dowodów 1B, rekomendacja stopnia II),

	<ul style="list-style-type: none"> w zależności od wcześniej stosowanego leku, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi wyboru chemioterapii drugiego rzutu (poziom dowód 3, rekomendacja stopnia III) (Wang 2021).
Pan-Asian 2019	Niwolumab, pembrolizumab lub triflurydyna/typiracyl (FTD/ TPI, TAS-102) powinny być rozważane jako leczenie trzeciej lub dalszej linii, jeśli zostaną zatwierdzone. Irynotekan lub taksan (jeśli nie były stosowane we wcześniejszych liniach) są również opcjami w leczeniu trzeciej lub kolejnej linii. Można również rozważyć zastosowanie apatynibu, ale tylko w Chinach (Muro 2019).
Japanese Gastric Cancer Association (JGCA), 2020	<p>Terapia III linii</p> <p>Rekomendowane schematy - są zalecane dla pacjentów, których stan ogólny jest na tyle dobry, że kwalifikują się do badań klinicznych, z których uzyskano dowody na poparcie tych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> niwolumab (A), irynotekan (B). <p>Warunkowo rekomendowane schematy (II lub kolejne linie leczenia) - definiowane są jako schematy, które mogą zastąpić rekomendowane terapie, jeśli zostaną uznane za bardziej odpowiednie po rozważeniu takich czynników jak ogólny stan pacjenta, w tym stan choroby, wiek, funkcje narządów i choroby współistniejące, czynniki społeczne, takie jak konieczność przyjęcia do szpitala, koszt leczenia, odległość od szpitala ograniczająca częstotliwość wizyt oraz osobiste preferencje wynikające z rodzaju zdarzeń niepożądanych.</p> <p>HER2 (-):</p> <ul style="list-style-type: none"> DTX, IRI, Tygodniowo nab-PTX, Nab-PTX + ramucyrumab, Tygodniowo PTX, Ramucyrumab. <p>HER2 (+):</p> <ul style="list-style-type: none"> Schematy wymienione powyżej + T-mab, jeśli wcześniejsza terapia nie zawierała T-mab, <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się podawania trastuzumabu po ustąpieniu progresji choroby w leczeniu drugiego rzutu HER2-dodatniego AGC. W przypadku wczesnego nawrotu lub po leczeniu adiuwantowym: <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się, aby nie stosować chemioterapii złożonej z leków, które były już podawane w warunkach adiuwantowych w leczeniu raka, który nawrócił w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej (JGCA 2020).
Wytyczne opublikowane przed rejestracją triflurydyny/typiracylu w leczeniu GC	
Polska	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2015	<p>Napromienianie paliatywne jest uzasadnione w przypadkach braku możliwości wykonania resekcji raka żołądka z niedokrwistością oraz zwężenia/niedrożności w okolicy wpustu lub odźwiernika. Zastosowanie napromieniania w dawce 30 Gy, w 10 frakcjach, może na pewien czas (3-6 miesięcy) zmniejszyć krwawienie lub poprawić pasaż treści pokarmowej.</p> <p><u>Leczenie uogólnionego raka żołądka</u></p> <p>Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych.</p> <p>Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECF, ECX, EOX. <p>Wśród pozostałych stosowanych schematów leczenia wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> DCF,

	<ul style="list-style-type: none"> • CPT-11 + FU/LV, • XP, • FUP, • ELF, • trastuzumab z XP/FUP. <p>Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem (Potemski 2013).</p>
Europa	
Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), 2018	<p>Choroba zaawansowana/przerzutowa</p> <p>Wytyczne nie wymieniają schematu III linii leczenia raka żołądka.</p> <p>W ramach II linii rekomendowane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii docetakselem (75 mg/m² co 3 tygodnie) - stopień B rekomendacji; • monoterapii irynotekaniem (350 mg/m² co 3 tygodnie) - stopień B rekomendacji; • ramucirumabu (8 mg/kg co dwa tygodnie) plus paklitaksel (80 mg/m²D1, D8, D15, D1 = D28) - stopień B rekomendacji. <p>Opcjonalnie rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI, FOLFOX, 5FU-mitomycyna C, sam paklitaksel (80 mg/m²D1, D8, D15, D1 = D28) - zgoda ekspertów; <p>sam ramucirumab (8 mg/kg co 2 tygodnie) - stopień B rekomendacji (Zaanan 2018).</p>
Świat	
Korean Gastric Cancer Association (KGCA), 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Paliatywne leczenie systemowe trzeciej linii jest zalecane u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, jeśli stan sprawności pacjenta i funkcje głównych narządów są zachowane (dowody: wysokie, zalecenie: silne). • Radioterapię paliatywną można zaproponować w celu złagodzenia objawów i/lub poprawy przeżycia w nawrotowym lub przerzutowym raku żołądka (dowody: umiarkowane, zalecenie: słabe) (KGCA 2018).

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego), którzy byli leczeni dwoma standardowymi schematami leczenia choroby zaawansowanej (tj. leczenie w 3L).

Kryteria włączenia do programu lekowego:

1. potwierdzony histologicznie gruczolakorak żołądka (w tym gruczolakorak połączenia przetykowo-żołądkowego) (ICD-10: C16)
2. potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych;
3. potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie;
4. wiek \geq 18 rok życia;
5. stan sprawności ogólnej według WHO 0-1;
6. wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
7. udokumentowana nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i

taksany lub irynotekan lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.

8. w przypadku pacjentów, u których nowotwór był HER2 dodatni konieczność przyjęcia poprzedniej terapii anty-HER2 (jeśli była dostępna).

Rak żołądka jest piątym co do częstości występowania nowotworem na świecie i czwartą co do częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworów (GLOBOCAN 2020). Oszacowane 5-letnie przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z aGC/mGC wynosi < 5%. W wyniku wprowadzenia optymalnej terapii, mediana OS wynosi < 1 roku (EMA 2019a). U większości pacjentów z rakiem żołądka występuje zaawansowana lub przerzutowa postać choroby, dla której jedyną opcją terapeutyczną jest paliatywne leczenie systemowe (Salati 2017).

Obecnie w Polsce w 3L GC, żadna z substancji czynnych refundowanych we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C16, nie stanowi alternatywy terapeutycznej dla triflurydyny/typiracylu we wnioskowanym wskazaniu. Refundowany w ramach programu lekowego B.58 ramucyrumab w II linii leczenia w skojarzeniu z paklitakselem dotyczy pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (II linia leczenia; Obwieszczenie MZ 2023).

Brak alternatywy dla terapii pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka został potwierdzony w odpowiedzi Ministra Zdrowia na interpelację nr 28810, dotyczącą poziomu finansowania leczenia w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w latach 2020 - 2021. Wśród 93 substancji czynnych, których leczenie sfinansowano w ramach RDTL, Minister Zdrowia wymienił triflurydynę/typiracyl we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C16. Zgodnie z obowiązującymi przepisami, finansowanie triflurydyny/typiracylu w ramach RDTL potwierdza spełnienie kryterium braku dostępnych i finansowanych alternatyw leczenia w analizowanym wskazaniu (Odpowiedź MZ 2021).

Do niedawna (styczeń w USA i lipiec 2019 r. w Europie) nie istniała żadna terapia zarejestrowana do stosowania w III linii leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii stosowanych w ramach II linii. W tej sytuacji, u pacjentów ze stanem sprawności PS \leq 1 oraz bez zaburzeń funkcjonowania narządów wewnętrznych, stosowano chemioterapię systemową, pomimo braku dowodów świadczących o wydłużeniu całkowitego przeżycia chorych (EMA 2019a).

Dostępne dowody kliniczne wskazują, że leczenie triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 32% (HR=0,68; 95%CI: 0,47; 0,97; p=0,0318) oraz zgonu lub progresji choroby o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77; p=0,0004). **W populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (tj. leczenie 3L), wykazano ponad dwukrotne wydłużenie mediany OS vs placebo** - mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,8 miesiąca (95%CI: 5,4; 8,0) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,2 miesiąca (95%CI: 2,3; 4,9) w grupie placebo (Δ OS = 3,6 mies., Δ OS = 112,5%). **W populacji pacjentów leczonych T/T w 3L, wykazano wydłużenie mediany PFS vs placebo** - mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie otrzymującej T/T i 1,9 miesiąca w grupie placebo (Δ PFS = 1,2 mies., Δ PFS = 63,2%). Wśród pacjentów leczonych T/T w 3L, mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności do wyniku równego 2 lub więcej w skali sprawności wg ECOG była ponad dwukrotnie dłuższa w grupie triflurydyny/typiracylu niż w grupie placebo (4,8 miesiące vs 2,0 miesiące). **Leczenie triflurydyną/typiracylem w 3L wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka**

pogorszenia stanu sprawności wg ECOG o 40% w porównaniu z placebo (HR=0,60; 95%CI: 0,42; 0,86; p=0,0049) (Taberno 2021).

Obserwowany w 3L większy efekt leczenia triflurydyną/typiracyłem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (mOS), przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) oraz czasu do pogorszenia wyniku w skali ECOG PS \geq 2 wiąże się z korzystniejszym współczynnikiem efektywności kosztowej. Zastosowanie triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z BSC pozwala na uzyskanie 0,188 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) (CUA 2022).

W wyniku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, proponowana populacja docelowa może odnieść najwyższą korzyść terapeutyczną (ponad dwukrotne wydłużenie mediany OS vs placebo - mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,8 miesiąca (95%CI: 5,4; 8,0) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,2 miesiąca (95%CI: 2,3; 4,9) w grupie placebo (Δ OS = 3,6 mies., Δ OS = 112,5%), ponieważ mGC stanowi szybko postępującą i śmiertelną chorobę. W przypadku mGC w III linii leczenia nie ma jednoznacznie wskazanych opcji terapeutycznych, a pacjenci stanowią populację o dużych i niezaspokojonych potrzebach skutecznej metody leczenia. Triflurydyna/typiracyl stanowi jedyną opcję terapeutyczną zarejestrowaną do stosowania u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego), którzy byli uprzednio leczeni co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby (ChPL Lonsurf®). Lonsurf® jako jedyny lek, w międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą korzyść w zakresie OS u pacjentów z 3L+ mGC, przy jednoczesnym zapewnieniu łatwego do opanowania profilu bezpieczeństwa i utrzymaniu HR-QoL pacjentów (EMA 2019a).

Szczegółowe informacje dotyczące programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”, w ramach którego wnioskuje się o refundację triflurydyny/typiracylu oraz oszacowania dotyczące liczby potencjalnych pacjentów znajdują się w Analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka żołądka, w tym gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby, została wydana 03.09.2019 roku.

Triflurydyna/typiracyl w leczeniu przerzutowego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u dorosłych pacjentów leczonych co najmniej dwiema liniami chemioterapii, został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 22.02.2019 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące triflurydyny/typiracylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Lonsurf®). W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu przerzutowy rak żołądka.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	<p>Lonsurf®, tabletki powlekane (tabletki):</p> <ul style="list-style-type: none"> barwy białej, obustronnie wypukła, okrągła, powlekana, o średnicy 7,1 mm i grubości 2,7 mm, z nadrukowanym szarym tuszem oznakowaniem „15” po jednej stronie oraz „102” i „15 mg” po drugiej stronie tabletki (Lonsurf® 15 mg + 6,14 mg) lub barwy jasnoczerwonej, obustronnie wypukła, okrągła, powlekana, o średnicy 7,6 mm i grubości 3,2 mm, z nadrukowanym szarym tuszem oznakowaniem „20” po jednej stronie oraz „102” i „20 mg” po drugiej stronie tabletki (Lonsurf® 20 mg + 8,19 mg). <p>EAN: 05901571320618 (15 mg + 6,14 mg, 20 tab.), 05901571320625 (15 mg + 6,14 mg, 60 tab.), 05901571320632 (20 mg + 8,19 mg, 20 tab.), 05901571320649 (20 mg + 8,19 mg, 60 tab.)</p>
Kod ATC i nazwa grupy	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolii. Kod ATC: L01BC59</p>
Substancja czynna	triflurydyna + typiracyl (w postaci chlorowodoru typiracylu)
Wnioskowane wskazanie	Przerzutowy rak żołądka, w tym gruczolakorak połączenia przetykowo-żołądkowego, u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby.
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf® u dorosłych to 35 mg/m² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.</p> <p>Dawkę oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.</p> <p>Szczegóły dotyczące schematu obliczania dawki na podstawie powierzchni ciała pacjenta zostały opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lonsurf® (ChPL Lonsurf®).</p> <p>Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.</p>
Droga podania	Podanie doustne. Należy zażyć tabletki popijając szklanką wody w ciągu godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku.

Mechanizm działania	<p>Produkt Lonsurf® jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodoru, w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471).</p> <p>Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek.</p> <p>Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodoru.</p>
----------------------------	---

pc: - powierzchnia ciała;

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 03.09.2019 FDA: 22.02.2019
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Rak jelita grubego Lonsurf® jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.</p> <p>Rak żołądka Lonsurf® jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby.</p>
Status leku sierociego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs)
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratoires Servier 50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex Francja

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących Lonsurf® to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) u pacjentów przyjmujących Lonsurf® są: neutropenia (53%; 34% \geq stopień 3.), nudności (34%; 1% \geq stopień 3.), zmęczenie (32%; 4% \geq stopień 3.), niedokrwistość (32%; 12% \geq stopień 3.).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) u pacjentów przyjmujących Lonsurf®, które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmęczenie, małopłytkowość, nudności i biegunka.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u 533 leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE) oraz u 335 leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (TAGS), przedstawiono w poniższej tabeli. Zostały pogrupowane według klasyfikacji *System Organ Class* (SOC) oraz terminów słownika *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) w celu opisu reakcji polekowej, jej synonimów i związanych z tym stanów.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości ich występowania. Grupy wyodrębnione pod względem częstości występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 10 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Lonsurf®.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Posocznica ^b Zakaźne zapalenie jelit Zakażenie płuc Zakażenie dróg żółciowych Grypa Zakażenie dróg moczowych Zapalenie dziąseł Półpasiec Grzybica stóp Zakażenie drożdżakowe Zakażenie bakteryjne Zakażenie Posocznica neutropeniczna Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie spojówek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Ból nowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Małopłytkowość	Neutropenia z gorączką Limfopenia	Pancytopenia Granulocytopenia Zmniejszona liczba monocytów krwi Niedobór krwinek czerwonych Leukocytoza Monocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Niedobór albumin we krwi	Odwodnienie Hiperglikemia Hiperkaliemia Hipokaliemia

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipokalcemia Dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne			Lęk Bezsensowność
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenie smaku Neuropatia obwodowa	Neurotoksyczność Nieprawidłowe odczuwanie bodźców Przeczulica Niedoczulica Omdlenie Parestezja Uczucie pieczenia Letarg Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Ból głowy
Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia oka			Zmniejszona ostrość widzenia Zamazane widzenie Podwójne widzenie Zaćma Suchość oczu
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Dolegliwości uszne
Zaburzenia serca			Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe			Zator Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Zator tętnicy płucnej ^b Wysięk opłucnowy Wyciek wodnisty z nosa Chrypka Ból jamy ustnej i gardła Krwawienie z nosa Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty	Ból brzucha Zaparcia Zapalenie jamy ustnej Zaburzenia w obrębie jamy ustnej	Krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy Krwotok żołądkowo-jelitowy Ostre zapalenie trzustki Wodobrzusze Niedrożność jelita

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Podniedożność jelita Zapalenie okrężnicy Zapalenie żołądka Refluksowe zapalenie żołądka Zapalenie przełyku Zaburzenie opróżniania żołądka Rozdęcie brzucha Zapalenie odbytu Owrzodzenie jamy ustnej Dyspepsja Choroba refluksowa przełyku Ból odbytu Polip policzka Krwawienie z dziąseł Zapalenie języka Choroba przyzębia Zaburzenia zębów Odruchy wymiotne Wzdęcie z oddawaniem wiatrów Cuchnący oddech
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	Toksyczne działanie na wątrobę Poszerzenie dróg żółciowych
Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zespół dłoniowo-podeszwowy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) ^c Wysypka Łysienie Świąd Sucha skóra	Złuszczenie skóry Pokrzywka Reakcja nadwrażliwości na światło Rumień Trądzik Nadmierne pocenie Powstawanie pęcherzy Zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Obrzęk stawów Ból stawu Ból kości Ból mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy Osłabienie mięśni Kurcze mięśni Ból kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz	Niewydolność nerek Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego Zaburzenie oddawania moczu

Klasyfikacja układów i narządów (Med-DRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Krwiomocz Obecność krwinek białych w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka Obrzęk Zapalenie błon śluzowych Złe samopoczucie	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia Ból Uczucie zmiany temperatury ciała Suchość skóry Uczucie dyskomfortu
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) Wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego we krwi Zmniejszenie wartości hematokrytu

^a Różne preferowane wg MedDRA terminy, które były uważane jako podobne klinicznie, zgrupowano pod jednym określeniem;

^b Zgłaszano przypadki zgonów;

^c Reakcja skórna dłoni i stóp;

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, przyjmujących Lonsurf®, z większą częstością wystąpiły następujące działania niepożądane w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat:

- z przerzutowym rakiem żołądka (TAGS): zmniejszenie liczby neutrofilów 3. lub 4. stopnia (17,0% wobec 6,6%), zmniejszenie apetytu (37,3% wobec 31,9%), astenia (22,2% wobec 17,0%) i zapalenie jamy ustnej (7,2% wobec 2,2%).

Zakażenia

W badaniach klinicznych III fazy, u pacjentów leczonych produktem Lonsurf® (5,8%) częściej występowały zakażenia związane z terapią, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (1,8%).

Białkomocz

Białkomocz związany z leczeniem występował częściej u pacjentów leczonych produktem Lonsurf® (1,8%) w porównaniu do osób otrzymujących placebo (0,9%), o nasileniu 1. lub 2. stopnia u wszystkich tych pacjentów.

Radioterapia

W badaniu REOURSE odnotowano nieco większą częstość występowania ogólnych hematologicznych oraz związanych z hamowaniem czynności szpiku kostnego reakcji niepożądanych u pacjentów, którzy wcześniej byli poddani radioterapii, w porównaniu do pacjentów nie poddanych wcześniej radioterapii (odpowiednio 54,6% wobec 49,2%), należy zauważyć, że neutropenia z gorączką występowała częściej u pacjentów leczonych produktem Lonsurf®, którzy wcześniej byli poddani radioterapii, w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli jej poddani.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub nawracającym rakiem jelita grubego

Po zarejestrowaniu produktu, u pacjentów otrzymujących Lonsurf® zgłaszano wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc.

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.4 Kompetencje personelu

Lonsurf® powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowej.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., preparat leczniczy Lonsurf® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1196.0, Triflurydyna, typiracyl” w jednym programie lekowym:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”.

Szczegóły dotyczące finansowania triflurydyny/typiracylu przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania triflurydyny/typiracylu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Trifluridinum + Typiracylum	Lonsurf®, tabl. powł., 15+6,14 mg	20 szt.	05901571320618	1196.0, Triflurydyna, typiracyl	2290,66	2405,19	2405,19
		60 szt.	05901571320625		6871,96	7215,56	7215,56
	Lonsurf®, tabl. powł., 20+8,19 mg	20 szt.	05901571320632		3054,21	3206,92	3206,92
		60 szt.	05901571320649		9162,61	9620,74	9620,74

Triflurydyna/typiracyl finansowana w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego znalazła się na 8. miejscu wśród substancji czynnych finansowanych w ramach onkologicznych programów lekowych o największej liczbie pacjentów w 2020 roku (Jakubiak 2022). W 2021 r. i I połowie 2022 r., triflurydyna/typiracyl znalazła się odpowiednio na 9 i 12 miejscu wśród substancji czynnych finansowanych w ramach onkologicznych PL o największej liczbie leczonych pacjentów, co wskazuje na ugruntowaną pozycję i szerokie zastosowanie leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodkach polskich (Uchwały Rady NFZ).

Preparat leczniczy Lonsurf® jest refundowany ze środków publicznych w krajach referencyjnych Unii Europejskiej/Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu (EU/EFTA), a także w Wielkiej Brytanii.

W Wielkiej Brytanii w grudniu 2022 roku, NICE opublikowała finalną wersję pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania T/T u dorosłych pacjentów leczonych wcześniej dwoma lub więcej schematami leczenia. W dokumencie wskazano, że biorąc pod uwagę stopień ciężkości choroby i jej wpływ na jakość oraz długość życia, najbardziej prawdopodobne oszacowanie efektywności kosztowej terapii mieści się w przyjętym zakresie opłacalności (NICE 2022).

W Irlandii, wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych preparatu Lonsurf® we wskazaniu leczenie przerzutowego raka żołądka, złożono do *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) w lutym 2022 roku. W marcu 2022 r., na podstawie skróconej formy raportu, (tzw. *rapid HTA*) NCPE stwierdziło, że nie jest konieczne przeprowadzenie pełnej oceny technologii. Po dyskusjach cenowych przeprowadzonych w maju 2022 r., proces dotyczący finansowania preparatu Lonsurf® nadal trwa i oczekuje się na pojawienie rekomendacji refundacyjnej.

3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji triflurydyny/typiracylu

Wnioskuje się o dostępność terapii triflurydyną/typiracylem (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby,

w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)” za odpłatnością bezpłatnie.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Cena zbytu netto poszczególnych opakowań preparatu Lonsurf® wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • 2 120,98 zł - (15 mg + 6,14 mg) x 20 tabletki powlekane, • 6 362,93 zł - (15 mg + 6,14 mg) x 60 tabletki powlekane, • 2 827,97 zł - (20 mg + 8,19 mg) x 20 tabletki powlekane, • 8 483,90 zł - (20 mg + 8,19 mg) x 60 tabletki powlekane.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1196.0, Trifluridyna, typiracyl
Proponowany instrument podziału ryzyka	[REDAKTOWANE]

Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego), którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia choroby zaawansowanej.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. potwierdzony histologicznie gruczolakorak żołądka (w tym gruczolakorak połączenia przelykowo-żołądkowego) (ICD-10: C16) 2. potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych; 3. potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie; 4. wiek \geq 18 rok życia; 5. stan sprawności ogólnej według WHO 0-1; 6. wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 7. udokumentowana nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i taksany lub irynotekan lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod 8. w przypadku pacjentów, u których nowotwór był HER2 dodatni konieczność przyjęcia uprzedniej terapii anti-HER2 (jeśli była dostępna).

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla triflurydyny/typiracylu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii triflurydyną/typiracylem (Lonsurf®) w postaci tabletek, ze środków publicznych w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym

gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”.

Triflurydyna/typiracyl jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1196.0, Triflurydyna, typiracyl” w jednym programie lekowym:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej triflurydyny/typiracylu.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2017 roku, produkt leczniczy Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) był oceniany przez AOTMiT trzy razy, jednak żadne z ocenianych wskazań nie dotyczyło leczenia raka żołądka. Wszystkie rozpatrzone przez Agencję wnioski odnosiły się do leczenia raka jelita grubego, zarówno w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (2 wnioski), jak i programu lekowego (1 wniosek).

Z informacji udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w okresie od 1 stycznia 2021 r. do 30 listopada 2021 r., triflurydyna/typiracyl była finansowana w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). W odpowiedzi Ministra Zdrowia na interpelację nr 28810, dotyczącą poziomu finansowania leczenia w ramach RDTL w latach 2020 - 2021, wśród 93 substancji czynnych, których leczenie sfinansowano, wymienia się triflurydynę/typiracyl we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C16. Biorąc pod uwagę obowiązujące przepisy, finansowanie triflurydyny/typiracylu w ramach RDTL dowodzi, że spełnione zostało kryterium braku dostępnych i finansowanych ze środków publicznych alternatyw leczenia o udowodnionej skuteczności w analizowanym wskazaniu (Odpowiedź MZ 2021).

Oceny AOTMiT dotyczące triflurydyny/typiracylu

Jeden z trzech ocenianych przez Agencję wniosków uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą zastosowania preparatu Lonsurf® w ramach RDTL we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10: C20) w V linii leczenia systemowego. Agencja pozytywnie oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania triflurydyny/typiracylu. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji powołali się na odnalezione dowody naukowe, wskazujące na istotne statystycznie wyniki na korzyść triflurydyny/typiracylu względem placebo w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) (Opinia RP 198/2020, Opinia Agencji 93/2020).

Pozostałe dwa ocenione przez AOTMiT wnioski otrzymały negatywną rekomendację refundacyjną we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) w ramach programu lekowego oraz leczenie raka zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD-10 C18.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W październiku 2017 roku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10 C 18 - C 20)”. Agencja przedstawiła szereg uwag i zastrzeżeń zarówno do analizy klinicznej, jak i programu lekowego przedstawionego przez wnioskodawcę.

dawcę. Zwrócono uwagę na fakt, że w żadnym z przedstawionych badań nie wykazano statystycznie istotnego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Wskazano również na obniżoną wiarygodność zewnętrzną wyników ze względu na wykorzystanie badań prowadzonych w populacji azjatyckiej, a także brak użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii, nawet z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (Stanowisko RP 105/2017, Rekomendacja 61/2017). **Pomimo negatywnej opinii przedstawionej zarówno przez Radę Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji, Minister Zdrowia podjął decyzję o finansowaniu triflurydyny/typiracylu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w ramach programu lekowego B.4, który obowiązuje od listopada 2019 roku.** Obecnie program nosi nazwę „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20), a finansowane wskazanie dla triflurydyny/typiracylu dotyczy leczenia trzeciej lub czwartej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (Obwieszczenie MZ 2023).

W październiku 2017 r. AOTMiT uznało za niezasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych preparatu Lonsurf® w ramach RDTL. Agencja podkreśliła, że triflurydyna/typiracyl stanowiły już przedmiot oceny AOTMiT w ramach standardowego procesu refundacyjnego. W swojej decyzji prezes Agencji uznał za zasadne podtrzymanie argumentów przytoczonych we wcześniejszej rekomendacji, negatywnie opiniując zastosowanie preparatu Lonsurf® w kontekście RDTL (Opinia RP 338/2017, Opinia Agencji 3/2017).

Szczegółowe informacje dotyczące finansowania triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) we wskazaniach innych niż leczenie raka żołądka przedstawiono w Tab. 19.

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka żołądka substancjami innymi niż triflurydyna/typiracyl

Od 2011 roku, Agencja oceniła szesnaście wniosków dotyczących leczenia raka żołądka preparatami innymi niż Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl). Wśród ocenianych substancji czynnych znalazł się ramucyrumab, paklitaxel, trastuzumab, tegafur +gimeracyl +oteracyl, sorafenib, regorafenib, temozolomid, streptozocyna oraz imatynib. W latach 2011 - 2022, za zasadne uznano objęcie refundacją paklitaxel, trastuzumab, sorafenib oraz temozolomid. Sześć z rozpatrywanych wniosków odnosiło się w swoich wskazaniach wyłącznie do raka żołądka. W pozostałych dziesięciu wnioskach uwzględniono szerszy zakres wskazań, wśród których wymieniano m.in. raka żołądka (ICD-10: C16). Łącznie jedenaście z szesnastu ocenianych wniosków zostało pozytywnie zaopiniowanych przez AOTMiT - trzy wnioski we wskazaniu rak żołądka i osiem wniosków w szerszym zakresie wskazań.

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia raka żołądka preparatami innymi niż triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) przedstawiono w Tab. 20.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://awttc.nhs.wales>

- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano dziewięć Agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami (Tab. 14). W latach 2019 - 2022, opublikowano 4 pozytywne (NICE 2022, SMC 2021, HAS 2020, PBAC 2019), 1 warunkowo pozytywną (CADTH 2020) oraz 1 negatywną (Helse Vest RHF 2021) rekomendację refundacyjną. Na stronach niemieckich agencji oceny technologii medycznych odnaleziono analizę kliniczną i ekonomiczną produktu leczniczego Brukinsa (G-BA 2020, IQWiG 2020).

W grudniu 2022 roku, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opublikowała ostateczną wersję pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania T/T u dorosłych pacjentów leczonych wcześniej dwoma lub więcej schematami leczenia. Pozytywna rekomendacja została przygotowana w oparciu o nowe, w porównaniu do przedstawionych we wniosku z 2021 r., oszacowania dotyczące efektywności kosztowej terapii. W opublikowanym dokumencie wskazano, że biorąc pod uwagę stopień ciężkości choroby i jej wpływ na jakość oraz długość życia, najbardziej prawdopodobne oszacowanie efektywności kosztowej terapii mieści się w przyjętym zakresie opłacalności. W dokumencie zwrócono również uwagę, że standardowe leczenie mGC i raka połączenia przetykowo-żołądkowego większości pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej dwiema lub więcej liniami leczenia, stanowi BSC. Jak podkreślają eksperci kliniczni, oczekiwana długość życia chorych leczonych wcześniej dwiema liniami leczenia wynosi w obecnej praktyce od 2 do 4 miesięcy (NICE 2022).

W Irlandii, wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych preparatu Lonsurf® we wskazaniu leczenie przerzutowego raka żołądka, złożono do *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) w lutym 2022 roku. W marcu 2022 r., na podstawie skróconej formy raportu, (tzw. *rapid HTA*) NCPE stwierdziło, że nie jest konieczne przeprowadzenie pełnej oceny technologii. Po dyskusjach cenowych przeprowadzonych w maju 2022 r., proces dotyczący finansowania preparatu Lonsurf® nadal trwa i oczekuje się na pojawienie rekomendacji refundacyjnej (NCPE 2022).

Agencje SMC 2021, HAS 2020 i PBAC 2019 przygotowały rekomendacje refundacyjne w oparciu o istniejące dowody naukowe wskazujące na skuteczność terapii triflurydyną/typiracylem. W uzasadnieniu decyzji, agencje powołują się na wyniki pochodzące z badania klinicznego III fazy, w którym wykazano, że terapia triflurydyną/typiracylem wiązała się z poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (SMC 2021, HAS 2020, PBAC 2019). Australijska

agencja PBAC 2019 podkreśla, że w kontekście ograniczonych możliwości leczenia, niewielka korzyść wynikająca ze stosowania triflurydyny/tipiracylu może być istotna dla pacjentów. Zarówno SMC 2021, jak i HAS 2020 zauważają, że brak jest innych metod leczenia o udowodnionej korzyści i akceptowalnym poziomie dowodów.

Kanadyjska agencja CADTH, warunkowo zaleca refundację triflurydyny/tipiracylu (Lonsurf®) w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC), wskazując na konieczność poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Komisja wydała rekomendację, ponieważ jest przekonana, że istnieje kliniczna korzyść netto ze stosowania triflurydyny z tipiracylem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC), na podstawie statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawy całkowitego przeżycia. Ponadto triflurydyna/tipiracyl charakteryzuje się możliwym do opanowania profilem działań niepożądanych i nie wpływa negatywnie na jakość życia (CADTH 2020).

Jedna agencja przygotowała negatywną rekomendację refundacyjną. Norweska agencja Helse Vest w swojej decyzji podkreśla, że cena preparatu jest zbyt wysoka w stosunku do udokumentowanej korzyści klinicznej leczenia, a zatem kryteria ustalania priorytetów nie są spełnione (Helse Vest RHF 2021).

Tab. 14. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla triflurydyny/tipiracylu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie przerzutowego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u dorosłych pacjentów leczonych wcześniej dwoma lub więcej schematami.	NICE rekomenduje finansowanie terapii. Agencja przygotowała rekomendację w oparciu o nowe oszacowania dotyczące efektywności kosztowej terapii. W dokumencie podkreślono, że standardowe leczenie mGC i raka połączenia przelykowo-żołądkowego większości pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej dwiema lub więcej liniami leczenia, stanowi BSC. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, oczekiwana długość życia chorych leczonych wcześniej dwiema liniami wynosi w obecnej praktyce od 2 do 4 miesięcy. Dostępne dowody kliniczne wskazują, że pacjenci leczeni T/T żyją dłużej w porównaniu z chorymi, u których stosuje się BSC. NICE, biorąc pod uwagę stopień ciężkości choroby i jej wpływ na jakość i długość życia wskazuje, że najbardziej prawdopodobne oszacowanie efektywności kosztowej terapii mieści się w zakresie opłacalności.
NCPE 2022 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma wcześniejszymi schematami leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby.	Nie jest zalecane przeprowadzenie pełnej oceny technologii. NCPE zaleca, aby nie brać pod uwagę refundacji triflurydyny/tipiracylu po przedstawionej cenie*.
SMC 2021 (Szkocja)	Leczenie w III linii dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami terapii systemowej z powodu zaawansowanej choroby.	SMC rekomenduje finansowanie terapii. W uzasadnieniu Agencja powołuje się na wyniki pochodzące z badania klinicznego III fazy, w którym terapia triflurydyną/tipiracylem wiązała się z poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo. Komitet rozważył również korzyści płynące ze stosowania triflurydyny/tipiracylu w kontekście

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		modyfikatorów decyzji SMC, które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników efektywności kosztowej, i zgodził się, że brak jest innych metod leczenia o udowodnionej korzyści.
Helse Vest RHF 2021 (Norwegia)	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, w tym z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby.	Komisja nie rekomenduje terapii triflurydyną/typiracylem. W decyzji podkreślono, że cena preparatu jest zbyt wysoka w stosunku do udokumentowanej korzyści klinicznej leczenia, a zatem kryteria ustalania priorytetów nie są spełnione.
HAS 2020 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, w tym z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby i z wynikiem w skali sprawności PS-ECOG wynoszącym 0 lub 1.	HAS rekomenduje finansowanie terapii, zarówno w ramach leczenia szpitalnego, jak i detalicznego. Komisja podkreśla, że rak żołądka i gruczolakorak połączenia żołądkowo-przelykowego są poważnymi, zagrażającymi życiu chorobami. Komisja wskazuje, że stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest umiarkowany. Nie istnieją alternatywne leki o akceptowalnym poziomie dowodów w terapii trzeciej i późniejszych linii.
G-BA 2020 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, w tym z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby.	G-BA odnosi się do korzyści wynikających z terapii triflurydyną/typiracylem + BSC w porównaniu z placebo + BSC i określił liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 590 - 1 030, a roczne koszty terapii triflurydyną/typiracylem na pacjenta mogą wynieść 43 985,80 €.
IQWiG 2020 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy byli już leczeni co najmniej 2 schematami terapii systemowej z powodu zaawansowanej choroby.	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia triflurydyną/typiracylem w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 586 - 1 026. Roczny koszt terapii triflurydyną/typiracylem jednego pacjenta oszacowano na 44 007,55 €.
CADTH 2020 (Kanada)	Leczenie dorosłych pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwiema liniami chemioterapii, w tym fluoropirymidyną, platyną i taksanem lub irinotecanem, a w stosownych przypadkach terapią ukierunkowaną na HER2/neu.	pERC warunkowo zaleca refundację triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w połączeniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC), jeśli nastąpi poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Komisja wydała rekomendację, ponieważ jest przekonana, że istnieje kliniczna korzyść netto ze stosowania triflurydyny z typiracylem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC), na podstawie statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawy całkowitego przeżycia. Ponadto triflurydyna/typiracyl charakteryzuje się możliwym do opanowania profilem działań niepożądanych i nie wpływa negatywnie na jakość życia. pERC zauważa, że triflurydyna/typiracyl jest zgodna z oczekiwaniami pacjentów, zapewniając im dodatkową opcję leczenia, która oferuje poprawę przeżycia.
PBAC 2019 (Australia)	Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, którzy byli wcześniej leczeni	PBAC rekomenduje finansowanie terapii. PBAC wskazuje na istnienie dużego i niezaspokojonego zapotrzebowania na dodatkowe terapie dla pacjentów z opornym na

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	lub nie są kandydatami do leczenia fluoropirymidyną, platyną i chemioterapią opartą na taksanie lub irinotecanie oraz, w stosownych przypadkach, terapią ukierunkowaną na HER2/neu (tj. trastuzumabem).	leczenie gruczolakorakiem mG/GEJ, którzy są w dobrym stanie sprawności. PBAC wyraził zadowolenie, że triflurydyna/tipiracyl u niektórych pacjentów zapewnia niewielką poprawę całkowitego przeżycia w porównaniu z BSC. W swojej decyzji PBAC odnosi się do dowodów pochodzących z badań klinicznych, w których potwierdzono skuteczność triflurydyny/tipiracylu w odniesieniu do wydłużenia mediany przeżycia całkowitego w porównaniu do placebo. PBAC podkreśla, że w kontekście ograniczonych możliwości leczenia, niewielka korzyść ze stosowania triflurydyny/tipiracylu może być istotna dla niektórych pacjentów.

* zalecenie to należy rozważyć, uwzględniając jednocześnie kryteria określone w *Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013*;

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Należy podkreślić, że żadna z niżej omówionych substancji nie stanowi alternatywy terapeutycznej dla T/T we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowanych ze środków publicznych w leczeniu raka żołądka (ICD-10: C16) jest 20 substancji czynnych (Obwieszczenie MZ 2023).

We wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C16, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są następujące substancje czynne w ramach programu lekowego:

B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku i żołądka (ICD-10: C15 - C16)” - ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem (leczenie raka żołądka). Od listopada 2022 r., do programu lekowego B.58., poza pacjentami z rakiem żołądka, kwalifikowani są chorzy z rakiem przetyku. W leczeniu raka żołądka, w ramach programu lekowego B.58, finansuje się jedną linię leczenia. Leczenie zaawansowanego raka żołądka obejmuje ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem w przypadku pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (II linia leczenia). Leczenie zaawansowanego raka przetyku obejmuje leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego (I linia leczenia). W monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przetyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną, od listopada 2022 r. stosowany jest niwolumab (Obwieszczenie MZ 2023).

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy żołądka (ICD-10: C16), z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są:

- kapecytabina,
- karboplatyna,

- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- docetaksel,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fluorouracyl,
- ifosfamid,
- irynotekan,
- lanreotyd,
- oktreotyd,
- oksaliplatyna,
- paklitaksel,
- winkrystyna,
- winorelbina,
- temozolomid.

W leczeniu nowotworu złośliwego żołądka, dodatkowe kryteria odnośnie wskazania refundacyjnego dotyczą paklitakselu - refundacja w przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia oraz temozolomidu - refundacja w przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresji po pierwszej linii chemioterapii.

Dla pozostałych refundowanych substancji czynnych nie przedstawiono dodatkowych kryteriów dotyczących wskazania refundacyjnego (Obwieszczenie MZ 2023).

Żadna z substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C16, nie stanowi alternatywy terapeutycznej dla triflurydyny/typiracylu we wnioskowanym wskazaniu. W leczeniu raka żołądka, w ramach programu lekowego B.58, finansuje się jedną linię leczenia. Finansowany od listopada 2022 roku ramucyrumab (B.58), w skojarzeniu z paklitakselem, finansowany jest w przypadku pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (II linia leczenia; Obwieszczenie MZ 2023).

Do 2019 roku, wytyczne ESMO wskazywały, że opcje leczenia mogą być stosowane **sekwencyjnie w drugiej i trzeciej linii, ale nie ma wyraźnych dowodów na korzyść terapii poza leczeniem drugiej linii**. W zaktualizowanych wytycznych ESMO 2022 powyższe zdanie zmieniono, odwołując się do wyników z RCT wskazujących na korzyść płynącą ze stosowania T/T w 3L i przygotowano rekomendację wskazującą, że u pacjentów z PS 0-1 zaleca się chemioterapię trzeciego rzutu z zastosowaniem triflurydyny/typiracylu (I, A).

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

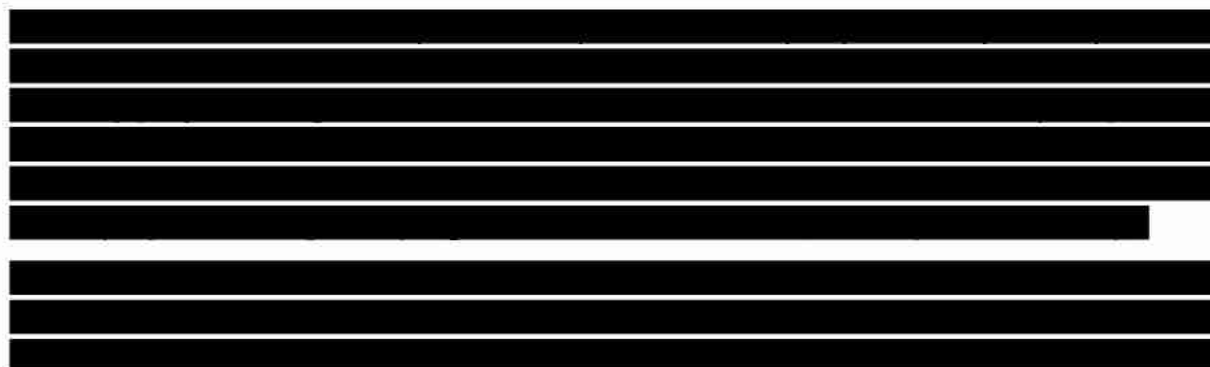
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) jest leczenie przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby (tj. leczenie w 3L).

Przeprowadzony przegląd systematyczny wytycznych postępowania klinicznego oraz dowodów naukowych wskazuje na brak dostępnych i finansowanych alternatywnych dla T/T w 3L mGC opcji leczenia, które posiadałyby udowodniony wpływ na rokowanie pacjentów.

Obecnie dostępnych i finansowanych w Polsce, w leczeniu raka żołądka (ICD-10: C16), jest 20 substancji czynnych. W ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowana jest 1 substancja czynna: ramucyrumab (B.58.). W ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowanych jest 19 substancji czynnych: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, oktreotyd, oksaliplatyna, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina oraz temozolomid (Obwieszczenie MZ 2023).

Żadna z substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C16, nie stanowi alternatywy terapeutycznej dla triflurydyny/typiracylu we wnioskowanym wskazaniu. W leczeniu raka żołądka, w ramach programu lekowego B.58, finansuje się jedną linię leczenia. W przypadku pacjentów z rakiem żołądka, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną, w ramach II linii leczenia stosowany jest ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem (Obwieszczenie MZ 2023).



Możliwości III linii leczenia GC zarówno w Polsce, jak i ogółem w Europie, są obecnie ograniczone do stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi schematów chemioterapii, które wiążą się ze znaczną toksycznością i nie mają udowodnionej skuteczności w III linii leczenia. Większość pacjentów z rakiem żołądka jest diagnozowana w stadium z przerzutami, w którym operacja lecznicza nie wchodzi w grę, a tylko niewielka liczba pacjentów może być w stanie medycznie podołać operacji paliatywnej. W związku z tym cele leczenia mGC obejmują przedłużenie życia, złagodzenie objawów choroby oraz poprawę QoL (Kantar Health 2018).

Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przypadku mGC są dostępne i opublikowane przez różne instytucje międzynarodowe i krajowe, w tym ESMO i amerykańską NCCN. Inne dostępne wytyczne koncentrują się na populacjach azjatyckich, jednak ze względu na różnice biologiczne między GC u pacjentów azjatyckich, skuteczność tych metod leczenia u pacjentów europejskich jest niepewna.

Europejskie wytyczne kliniczne, w ramach III linii leczenia wymieniają jedynie terapię triflurydyną/typiracylem oraz BSC (DGHO 2021). Eksperti szwajcarscy wskazują, że w terapii III linii aGC, pembrolizumab został zatwierdzony przez FDA w 2017 roku (ale nie przez EMA lub Swissmedic). Alternatywnym inhibitorem punktów kontrolnych w leczeniu III linii jest niwolumab, który został dopuszczony do stosowania przez Swissmedic na podstawie kontrolowanego placebo badania ATTRACTION-02. Chociaż niwolumab wykazywał aktywność niezależnie od ekspresji PD-L1, wyniki tego badania nie zostały szeroko przyjęte w krajach zachodnich, głównie ze względu na czysto azjatycką populację badaną (Siebenhuner 2021).

Do 2019 roku, wytyczne ESMO wskazywały, że opcje leczenia mogą być stosowane **sekwencyjnie w drugiej i trzeciej linii, ale nie ma wyraźnych dowodów na korzyść terapii poza leczeniem drugiej linii**. W zaktualizowanych wytycznych ESMO 2022 powyższe zdanie zmieniono, odwołując się do wyników z RCT wskazujących na korzyść płynącą ze stosowania T/T w 3L i przygotowano rekomendację wskazującą, że u pacjentów z PS 0-1 zaleca się chemioterapię trzeciego rzutu z zastosowaniem triflurydyny/typiracylu (I, A).

W Europie, w leczeniu pacjentów z mGC 3L+ stosuje się czasem schematy chemioterapii *off-label*, **jednak chemioterapia powyżej 2L wiąże się z mniejszą liczbą odpowiedzi na leczenie i nie ma dowodów klinicznych wskazujących na stały i istotny klinicznie wpływ chemioterapii na OS (Kim 2015, Edwards 2018)**. Co ważniejsze, schematy chemioterapii 3L wiążą się z szeregiem działań toksycznych, w tym nudnościami, wymiotami, zmęczeniem, biegunką i bólem brzucha (Edwards 2018, Casamayor 2018). Dlatego wiele schematów chemioterapii nie zapewnia poprawy jakości życia, a może potencjalnie pogorszyć QoL z powodu cytotoksycznych działań niepożądanych (Casamayor 2018). Ponieważ pacjenci z postępującą chorobą mają zwykle niski PS, te agresywne schematy chemioterapii mogą również nie być wykonalnymi opcjami leczenia ze względu na związane z nimi toksyczności (Kim 2015, Edwards 2018).

Żadna z analizowanych w międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy terapii, nie wykazała porównywalnych korzyści w zakresie OS w 3L+ mGC, w tym trzy terapie immuno-onkologiczne nie przeszły pomyślnie badań III fazy lub wycofano ich europejskie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

W ostatnich latach postęp w terapii uprzednio leczonego mGC był minimalny, a wiele badań III fazy nie osiągnęło swoich pierwotnych punktów końcowych (Bang 2018, Shitara 2018). Co więcej, terapie immuno-onkologiczne, które wykazały korzyści w zakresie OS w wielu innych typach nowotworów, nie wykazały znaczącej poprawy OS w mGC w porównaniu z chemioterapią, ze względu na agresywny i szybko postępujący charakter choroby (Tab. 15).

Tab. 15 Badania III fazy w uprzednio leczonym raku żołądka, w których nie osiągnięto punktów końcowych.

Badanie	Linia leczenia, populacja	Wyniki
GRANITE-1; ewerolimus plus BSC vs. placebo plus BSC RCT; N=656 (Ohtsu 2013)	II linia, zaawansowany rak żołądka	mOS: 5.4 vs. 4.3 m (NS) mPFS: 1.7 vs. 1.4 m (NS) ORR: 4.5% vs. 2.1%
RADPAC; ewerolimus plus paklitaksel vs. paklitaksel plus placebo RCT; N=300 (Al-Batran 2017)	II linia, zaawansowany rak żołądka	mOS: 6.1 vs. 5.1 m (NS) mPFS: 2.2 vs. 2.1 m (NS) ORR: 8.0% vs. 7.3%
GOLD; olaparib plus paklitaksel vs. paklitaksel plus placebo RCT; N=643 (Bang 2017)	II linia, zaawansowany rak żołądka	mOS: 8.8 vs. 6.9 m (NS) mPFS: NA (NS)
KEYNOTE-061; pembrolizumab vs. paklitaksel RCT; N=592 (Shitara 2018)	II linia, wykazujący ekspresję PD-L1 zaawansowany gruczolakorak GC lub GEJ	mOS: 9.1 vs. 8.3 m (NS) mPFS: 1.5 vs. 4.1 m (NS)
JAVELIN Gastric 300; awelumab plus BSC vs. chemioterapia (paklitaksel lub irinotecan) plus BSC RCT; N=371 (Bang 2018)	III linia, nieresekcyjny, nawrotowy, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak GC lub GEJ	mOS: 4.6 vs. 5.0 m (NS) mPFS: 1.4 vs. 2.7 m ORR: 2.2% vs. 4.3%

2L: druga linia; 3L: trzecia linia; BSC: najlepsza dostępna terapia; GC: rak żołądka; GEJ: połączenie żołądkowo-przełykowe; PD-L1: ligand programowanej śmierci-1; mOS: mediana przeżycia całkowitego; mPFS: mediana przeżycia wolnego od progresji choroby; N/A: niedostępne; NS: nieistotne; ORR: całkowity odsetek odpowiedzi; RCT: randomizowane badanie kontrolowane;

Ponadto badania, w których wykazano korzyści kliniczne w 3L+ mGC, były prowadzone wyłącznie w populacjach azjatyckich, co obejmuje badania z zastosowaniem apatynibu (Chiny) i niwolumabu (Japonia, Korea i Tajwan) (ClinicalTrials.gov 2011, ClinicalTrials.gov 2016, Kang 2017) (Tab. 16).

Tab. 16 Badania III fazy w uprzednio leczonym raku żołądka, w których wykazano korzyści kliniczne w populacji azjatyckiej.

Badanie	Linia leczenia, populacja	Wyniki
NCT01512745, NCT00970138; apatynib vs. placebo RCT; N=267, 141	3L+; zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub GEJ	mOS: 6.5 vs. 4.7 months mPFS: 2.6 vs. 1.8 months ORR: 2.8% vs. 0%
ATTRACTION-2; niwolumab vs. placebo RCT; N=493 (Kang 2017)	3L+; zaawansowany rak GC lub GEJ	mOS: 5.3 vs. 4.1 months mPFS: 1.6 vs. 1.5 months ORR: 11.2% vs. 0%

Ze względu na różnice biologiczne między GC u pacjentów azjatyckich, skuteczność tych metod leczenia u pacjentów europejskich jest niepewna. Zostało to potwierdzone przez ESMO i JSMO, które opracowały dostosowane do warunków panazjatyckich wytyczne doty-

czące praktyki klinicznej w zakresie postępowania z pacjentami z mGC, a także przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). CHMP zauważył, że niwolumab przyniósł korzyść w postaci wydłużenia czasu przeżycia tylko o jeden miesiąc i nie było jasne, czy korzyść wykazana w azjatyckiej populacji pacjentów będzie widoczna u pacjentów europejskich (EMA 2018, Muro 2019). CHMP stwierdził, że wobec braku dalszych danych nie jest możliwe ustalenie, że korzyści ze stosowania niwolumabu przewyższają ryzyko, a zatem nie wykazano korzyści ze stosowania niwolumabu w leczeniu GC (EMA 2018).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji (triflurydyna/typiracyl), będzie standardowa terapia, jednak brak jest podstaw do przyjęcia, że skuteczność istotnie różni się od ramienia kontrolnego z TAGS.

5 Efekty zdrowotne

Celem leczenia w zaawansowanym raku żołądka jest przede wszystkim złagodzenie objawów związanych z chorobą, poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia (Mukkamalla 2022). Wydłużenie przeżycia oraz złagodzenie objawów klinicznych choroby powinno odbywać się przy jak najmniejszej toksyczności związanej z leczeniem i ograniczonym negatywnym wpływie na jakość życia (Kamiya 2018).

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W 2019 roku, Europejska Agencja Leków opracowała dokument uzasadniający wskazanie do stosowania triflurydyny/typiracylu w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem potężenia przetykowo-żołądkowego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, platynie, taksanie i irinotecanie lub chorych, którzy nie kwalifikują się do stosowania wymienionych terapii. Decyzja EMA została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego TAGS. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie, nieresekcyjnym, przerzutowym rakiem gruczolakowym żołądka (w tym gruczolakorakiem potężenia przetykowo-żołądkowego), zgodnie z klasyfikacją *American Joint Committee on Cancer* (7. edycja). Kwalifikujący się do badania pacjenci otrzymali wcześniej dwa lub więcej standardowych schematów leczenia zaawansowanej choroby i odnotowano u nich progresję choroby w ciągu 3 miesięcy od podania ostatniej dawki przyjmowanej poprzednio terapii lub nie byli w stanie tolerować stosowanego schematu leczenia. W badaniu oceniano punkty końcowe takie jak przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), bezpieczeństwo stosowania terapii oraz odsetek pacjentów u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR), wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), czas do pogorszenia stanu sprawności wg skali ECOG oraz jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQoL) (EMA 2019).

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Lonsurf® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Agencja uznała za istotne korzyści ze stosowania leku Lonsurf® w przedłużaniu życia u pacjentów z przerzuto-

wym rakiem jelita grubego i przerzutowym rakiem żołądka, którzy wcześniej byli już poddawani leczeniu. W odniesieniu do bezpieczeństwa, choć działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lonsurf® mogą być poważne, są one zgodne z tym, czego można się spodziewać w odniesieniu do leku cytotoksycznego. Agencja uznała, że zastosowane środki są odpowiednie w celu poradzenia sobie z ryzykiem (EMA 2019a).

W wytycznych opublikowanych zarówno przez EMA, jak i FDA, dotyczących punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych leków przeciwnowotworowych, wymieniana jest ocena przeżycia całkowitego (OS). OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, który umożliwia bezpośrednią ocenę korzyści wynikających z leczenia. Pełna ocena OS nie zawsze jest możliwa ze względu na oczekiwane długie przeżycie pacjentów, co wiązałoby się z prowadzeniem długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym. W związku z tym wśród pierwszorzędowych punktów końcowych, które oceniane są dla terapii przeciwnowotworowych, analizie poddaje się również przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Istotne jest również przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie - wskaźnik odpowiedzi krótkoterminowej stanowi obiektywna odpowiedź kliniczna (ang. *objective response rate*, ORR). Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby. W ocenie jakości życia pacjentów można uwzględnić ogólne kwestionariusze oceny jakości życia stosowane w ocenie pacjentów onkologicznych np. EORTC QLQ (EMA 2019, FDA 2018).

Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- pogorszenie stanu sprawności wg skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*),
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych:

- zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny (ang. *adverse events of any cause*),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 17) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 17 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka w porównaniu do wyboru lekarza/standardowej terapii.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego), którzy byli wcześniej leczeni dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby.

Preparat Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach nowego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”, dając szansę pacjentom z przerzutowym rakiem żołądka, którzy wcześniej byli już poddawani leczeniu, **na przedłużenie życia przy utrzymaniu niepogorszonej jego jakości oraz złagodzenie objawów choroby**. Ze względu na zaawansowane stadium choroby oraz wiek (≥ 65 lat), w którym zazwyczaj stawiana jest diagnoza, nie ma możliwości wykonania zabiegu operacyjnego, a większość pacjentów nie toleruje agresywnych schematów chemioterapii ze względu na zwiększoną liczbę chorób współistniejących. W tej szybko postępującej i śmiertelnej chorobie niewielki odsetek pacjentów, u których rozpoznano mGC, przeżyje dwie tury leczenia systemowego i będzie kandydatami do terapii 3L w Europie (5% - 22,5%). Obecnie dostępne opcje leczenia paliatywnego stosowane u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, podawane nie są w celu wyleczenia chorego, lecz złagodzenia objawów choroby, utrzymania jakości życia oraz ochrony przed ewentualnymi powikłaniami wynikającymi ze stosowanego schematu leczenia. Lonsurf® jest jedynym lekiem, który w globalnym badaniu klinicznym III fazy wykazał statystycznie istotną i klinicznie znaczącą korzyść w zakresie OS u pacjentów z 3L+ mGC, szybko postępującą i śmiertelną chorobą, dla której nie ma wskazanych metod leczenia, a jednocześnie zapewniał możliwy do opanowania profil bezpieczeństwa i utrzymywał HR-QoL pacjentów.

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

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego), którzy byli leczeni dwoma standardowymi schematami leczenia choroby zaawansowanej (tj. leczenie w 3L).
Interwencja (I)	triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®)
Komparator (C)	Terapia standardowa
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>), • pogorszenie stanu sprawności wg skali ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), • jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny (ang. <i>adverse events of any cause</i>), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events, TRAE</i>),

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia,• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.
Typ badań (S)	Badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none">• prospektywne,• z randomizacją,• z grupą kontrolną.

8 Aneks

8.1 Uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT

Tab. 19 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) we wskazaniach innych niż leczenie raka żołądka.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r. Opinia Agencji nr 93/2020 z dnia 1 września 2020 r.	Rak jelita grubego (ICD-10 C20) w V linii leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lonsurf® (trifluridina/tripiracyl), tabletki 20 + 8,19 mg w opakowaniu, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C20) w ramach V linii leczenia systemowego. Uzasadnienie opinii: Wyniki dostępnej metaanalizy wskazują na istotne statystycznie wyniki na korzyść omawianej terapii względem placebo w zakresie OS i PFS. W większości z ocenianych subpopulacji pacjentów odnotowano IS różnicę na korzyść omawianej terapii (poza populacją pacjentów z przerzutami wykrytymi < 18 miesięcy). EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność triflurydyny/typiracylu we wskazaniu rejestracyjnym. Wydłużenie przeżycia całkowitego w związku z zastosowaniem ocenianej terapii w porównaniu z różnymi alternatywami jest klinicznie istotne. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako pozytywna.	Opinia: AOTMiT opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C 20) w V linii leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej terapii w leczeniu raka jelita grubego w porównaniu z placebo w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszych czterech linii terapii. Wyniki metaanalizy badań klinicznych wskazują na wyższe o 30% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego i o 54% wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia bez progresji w grupie pacjentów stosujących lek Lonsurf®. Jako komparator dla ocenianej interwencji przyjęto regorafenib. Odnalezione dowody naukowe porównujące obie terapie wskazują na zbliżoną skuteczność i brak różnic istotnych statystycznie w zakresie pierwszorzędkowych punktów końcowych. Jednocześnie oszacowany 3-miesięczny koszt stosowania wnioskowanej technologii jest niższy od kosztu 3-miesięcznego stosowania regorafenibu.
Opinia Rady Przejrzystości nr 338/2017 z dnia 23 października 2017 r.	Rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD-10 C18.3), w ramach ratunkowego dostępu do	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl),	Opinia: AOTMiT opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), tabletki á

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT / AOTM
Opinia Agencji nr 3/2017 z dnia 27 października 2017 r.	technologii lekowych	<p>tabletki à 20 + 8,19 mg, we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD-10: C18.3).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Zdaniem Rady wybór w badaniach klinicznych placebo jako komparatora dla leku Lonsurf® budzi pewne wątpliwości, gdyż praktyka kliniczna wskazuje na możliwość uzyskania istotnego klinicznie efektu terapeutycznego przy zastosowaniu w omawianej sytuacji kapecytabiny. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wydaje się, zdaniem Rady, zadowalająca, zważywszy na ograniczone opcje terapeutyczne w omawianej populacji chorych. Na posiedzeniu Rady Przejrzystości w dniu 16 października 2017 roku szczegółowo oceniono efektywność kosztową stosowania Lonsurf®u w ramach proponowanego programu lekowego uznając ją za niezadowalającą. Konsekwencją tego było negatywne stanowisko Rady.</p>	<p>20 + 8,19 mg, we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD10: C18.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Prezes uważa za zasadne podtrzymanie argumentów przytoczonych w rekomendacji nr 61/2017 z dn. 19.10.2017 r., gdzie triflurydyna/typiracyl stanowiły już przedmiot oceny Agencji w ramach standardowego procesu refundacyjnego, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak statystycznie istotnego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskanie: całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, • wykorzystanie badań prowadzonych w populacji azjatyckiej, • brak użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii nawet z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2017 z dnia 16 października 2017 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 61/2017 z dnia 19 października 2017 r.</p>	Zaawansowany rak jelita grubego (ICD-10 C18-C20)	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)”, gdyż zaproponowany RSS jest dalece niewystarczający.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Omawiana technologia w niewielkim stopniu (ok. 2 miesiące) wydłuża przeżycie chorych z zaawansowanym rozsiałym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko około 10-30 dni, przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których inne metody leczenia się nie powiodły.</p> <p>Nie oceniano jakości życia leczonych pacjentów, podczas gdy istnieje wysokie ryzyko występowania działań niepożądanych, mogących obniżyć jakość życia.</p> <p>Rada przedstawiła także szereg uwag i zastrzeżeń zarówno do analizy klinicznej, jak i programu lekowego przedstawionego</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10 C 18 - C 20)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badania, w których to wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji, jednakże efekt ten jest niewielki zwłaszcza w odniesieniu do kosztów jakie musi ponieść płatnik w celu jego uzyskania. W żadnym z przedstawionych badań nie wykazano statystycznie istotnego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskanie: całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, obiektywnej odpowiedzi na leczenie.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		przez wnioskodawcę. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dalece nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.	Populacja badania Yoshino 2012 była w 100% azjatycka. Jest to ważne ze względu na fakt, że badanie RECURSE pokazało różnice w wynikach zależnie od rasy pacjentów. Również badania obserwacyjne prowadzone były jedynie w japońskich ośrodkach, co obniża wiarygodność zewnętrzną wyników przy ocenie zasadności refundacji w populacji polskiej. Analiza ekonomiczna wykazała, że nawet proponowany instrument podziału ryzyka nie zapewnia użyteczności i kosztowej wnioskowanej technologii. Podstawowym ograniczeniem wpływającym na niepewność uzyskanych wyników jest uwzględnienie w ramieniu komparatora kosztu chemioterapii paliatywnej przy jednoczesnym pominięciu potencjalnego wpływu na skuteczność.

Tab. 20 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka żołądka preparatami innymi niż triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
Wskazanie obejmujące wyłącznie rak żołądka			
Opinia Rady Przejrzystości nr 50/2020 z dnia 2 marca 2020 r. Opinia AOTMiT nr 25/2020 z dnia 4 marca 2020 r.	Uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8)	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cyramza (ramucirumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg, fiol. 10 ml, zawierająca 100 mg ramucirumabu,, we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8). Uzasadnienie opinii: Analiza kliniczna wykazała, że w porównaniu do terapii paklitaksellem, stosowanie terapii skojarzonej ramucyrumab+paklitaksel wiąże się z umiarkowanym wydłużeniem mediany przeżycia (9,63 vs. 7,36 miesiąca) oraz mediany czasu do progresji (4,40 vs. 2,86 miesiąca). Nie wykazano poprawy jakości życia w grupie chorych, u których stosowano ramucyrumab (badanie III fazy Fuchs 2014). Stosowanie ramucyrumabu związane jest z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich	Opinia: AOTMiT opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cyramza (ramucyrumab) we wskazaniu uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: U pacjentów otrzymujących RAM uzyskano medianę czasu przeżycia 5,2 miesiąca, zaś w PLC 3,8 miesiąca. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów otrzymujących RAM wyniosła 2,1 miesiąca, zaś w grupie PLC 1,3 miesiąca. W badaniu nie wykazano korzystnego wpływu stosowania ramucyrumabu na polepszenie ogólnej jakości życia pacjenta względem placebo. Zdarzenia niepożądane w grupie RAM odnotowano u 94% pacjentów. W grupie RAM częściej niż w grupie PLC odnotowywano nadciśnienie tętnicze i tętnicze zdarzenia zakrzepowozatorowe.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		jak zmęczenie, krwawienie, krwotok, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, obrzęk obwodowy, białkomocz, neutropenie oraz leukopenie. Ponadto, obserwowano zdarzenia niepożądane typowe dla leczenia antyangiogenego: incydenty zakrzepowozatorowe, perforację przewodu pokarmowego, krwawienie, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, przetoki.	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2016 z dnia 11 lipca 2016 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 42/2016 z dnia 13 lipca 2016 r.</p>	Zaawansowany rak żołądka (ICD-10: C16)	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cyramza (ramucyrumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Nie wykazano poprawy jakości życia w grupie chorych, u których stosowano ramucyrumab. Porównania pośrednie stosowania monoterapii ramucyrumabem vs. placebo sugerują niewielki, w stosunku do obserwowanych działań niepożądanych, zysk w zakresie przeżyć całkowitych. Przedłożona przez producenta analiza efektywności kosztowej stosowania ramucyrumabu w proponowanym programie lekowym dedykowanym dla chorych na zaawansowanego raka żołądka wskazuje, we wszystkich wariantach, na kilkukrotne przekroczenie progu ICUR granicznego dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce, pomimo uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. NICE wydał w 2016 roku negatywną rekomendację dla leku Cyramza podkreślając w rekomendacji niezadowalającą efektywność kosztową. W związku z tym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cyramza, ramucyrumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że stosunkowo niewielki efekt terapeutyczny ramucyrumabu, związane z jego stosowaniem działania niepożądane oraz bardzo wysokie koszty leku czynią niezasadnym jego finansowanie ze środków publicznych. Analiza kliniczna wykazała, że w porównaniu do terapii paklitaksellem (PAK), stosowanie terapii skojarzonej ramucyrumab+paklitaksel (RAM+PAK) wiąże się z umiarkowanym wydłużeniem mediany przeżycia (9,63 vs. 7,36 miesiąca) oraz mediany czasu do progresji (4,40 vs. 2,86 miesiąca). Nie wykazano poprawy jakości życia w grupie chorych, u których stosowano ramucyrumab.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 18/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.	Nowotwory złośliwe żołądka (kody ICD-10: C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4,	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków, wymienionych w poniższej tabeli, zawierających substancję czynną paclitaxelum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż</p>	

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
	C16.5, C16.6, C16.8, C16.9)	<p>określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwór złośliwy żołądka (kody ICD-10: C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, C16.8, C16.9) w przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia - w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Zgodnie z danymi piśmiennictwa naukowego leki zawierające substancję czynną Paclitaxel są stosowane w chemioterapii zaawansowanego raka żołądka jako II linia leczenia i ich skuteczność jest podobna, a profil toksyczności nieco korzystniejszy, w porównaniu do innych chemioterapeutyków stosowanych w tym wskazaniu, takich jak irinotekan. W Polsce średnia cena leków zawierających paclitaxel jest niższa niż średnia cena leków zawierających irinotekan, który jest finansowany w naszym kraju ze środków publicznych jako II linia leczenia raka żołądka.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 177/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.</p>	<p>Zaawansowany rak żołądka (ICD-10: C16)</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Herceptin we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka żołądka w ramach proponowanego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej leczenia. Zdaniem Rady, zaproponowane przez producenta instrumenty dzielenia ryzyka są niezadowalające.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Herceptin (trastuzumab) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje udokumentowany efekt paliatywny przejawiający się istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia chorych na raka żołądka w fazie rozsiewu, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu rozsiewu. Zysk kliniczny ze stosowania trastuzumabu jest największy u chorych z nadekspresją HER (wydłużenie mediany przeżycia w podgrupie IHC3+), co znajduje odzwierciedlenie w zapisach proponowanego programu lekowego. Jednocześnie, przedłożona przez producenta analiza farmakoekonomiczna wykazała, że po uwzględnieniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka, koszty stosowania tego leku w docelowej populacji znacząco przekraczają próg przyjęty dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919, pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej leczenia.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie paliatywne trastuzumabem istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia chorych, przy czym największą korzyść z leczenia odnoszą chorzy z nadekspresją HER2. Także międzynarodowe rekomendacje zalecają trastuzumab w leczeniu chorych z nadekspresją HER2 przy zastosowaniu schematów: trastuzumab + 5- fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2013 z dnia 27 maja 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 59/2013 z dnia 27 maja 2013 r.</p>	<p>Zaawansowany rak żołądka (ICD-10: C16)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Teysuno (tegafur +gimeracyl +oteracyl) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Z ograniczonych badań klinicznych wynika, że lek może mieć mniejsze działania niepożądane, aczkolwiek wiele badań jest jeszcze w toku. Ogólny koszt stosowania tego nowego produktu leczniczego jest nieznacznie niższy w porównaniu do podobnych mu, ale sprawdzonych w wielu badaniach klinicznych leków stosowanych w nieoperacyjnym i zaawansowanym raku żołądka. Zdaniem Rady Przejrzystości obecnie przedwczesna jest refundacja tego leku.</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Teysuno (tegafur+gimeracyl+oteracyl) we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: 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, przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, że objęcie refundacją tego produktu leczniczego ze środków publicznych jest przedwczesne.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 84/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p>	<p>Rak żołądka (ICD-10: C16)</p>	<p>Opinia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem jest postępowaniem paliatywnym w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Choć badania kliniczne potwierdzają znamienne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (o 4,6-5,7 mies.) u pacjentów poddawanych chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem w porównaniu z pacjentami poddawanych wyłącznie chemioterapii, jednak koszt leczenia produktem Her-</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Na podstawie dostępnych badań klinicznych można wnioskować, iż terapia trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie koszt leczenia chemioterapią z trastuzumabem jest bardzo wysoki. Mając na uwadze powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej Prezes Agencji uważa za uzasadnione obniżenie ceny leku o 50%. Preparat Herceptin® (trastuzumab) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT / AOTM
		ceptin jest bardzo wysoki. Rada rekomenduje zatem finansowanie trastuzumabu w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia jego ceny o 50%.	
Szerszy zakres wskazań, w tym rak żołądka			
Opinia Rady Przejrzystości nr 43/2022 z dnia 14 marca 2022 r.	Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną sorafenibum we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).</p> <p>Uzasadnienie opinii: W badaniu oceniano przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Mediana OS wśród 137 pacjentów z nowotworami GIST leczonych sorafenibem wyniosła 16,9 miesiąca (95%CI:3,7; 24,3). Prawdopodobieństwo 12- miesięcznego przeżycia wyniosło 61,9%, 24-miesięcznego przeżycia 36,2%, a 36- miesięcznego przeżycia 16,8%. Uzyskane wyniki leczenia były porównywalne z wynikami badań klinicznych oceniających sorafenib w zbliżonych wskazaniach. Wytyczne kliniczne PTOK 2019, NCCN 2022 wskazują na możliwość zastosowania sorafenibu u chorych z nowotworami GIST, u których pomimo leczenia pierwszoliniowego, w tym imatynibem i sunitynibem, doszło do progresji choroby.</p>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 106/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.	Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadną dalszą refundację leków zawierających substancji czynnej sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Brak zmian w zakresie rekomendacji odnośnie do leczenia pacjentów z nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) uzasadnia utrzymanie pozytywnej opinii Rady w sprawie refundacji leku sorafenib.</p>	

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2015 z dnia 23 marca 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r.</p>	<p>Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Stivarga, (regorafenib), tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., kod EAN 5908229302026, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wyniki badań jednoramiennych II fazy wykazały, że REG oraz SOR stosowane u pacjentów chorych na GIST wykazują porównywalne odsetki częściowych odpowiedzi na leczenie, natomiast w zakresie pozostałych wyników wskazują na korzystniejszy wpływ REG: w stabilizacji choroby, korzyści klinicznej oraz mediany PFS. Jednakże należy mieć na uwadze ograniczone wnioskowanie na podstawie powyższych danych zaczerpniętych z badań jednoramiennych. Analiza kosztów-żyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, że terapia regorafenibem jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od najlepszego leczenia wspomagającego. Terapia regorafenibem we wszystkich wariantach nie jest opłacalna. Natomiast oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny produktu leczniczego.</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Objęcie refundacją regorafenibu, który jest droższy od sorafenibu, w ramach istniejącego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” bez jednoczesnej zmiany wielkości nakładów finansowych przeznaczonych na ten program może spowodować ograniczenie dostępności do świadczeń dla wszystkich pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów przewyższa przyjęty próg opłacalności, a zaproponowany mechanizm podziału ryzyka nie wpływa na zmianę wnioskowania.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 365/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r.</p>	<p>C16 Nowotwór złośliwy żołądka, C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego, C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczoodbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną temozolomidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warunkiem finansowania leczenia temozolomidem we wskazaniach zakwalifikowanych do wyżej wymienionych kodów ICD-10 powinno być rozpoznanie nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresja po pierwszej linii chemioterapii.</p> <p>Uzasadnienie opinii: W jedynym obserwacyjno-retrospektywnym badaniu dotyczącym omawianego zagadnienia (Welin 2011) odnotowano stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi częściowej i stabilizacji na temozolomid stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z</p>	

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		kapecytabiną u chorych na nisko zróżnicowanego raka neuroendokrynnego z progresją po pierwszej linii chemioterapii. Trzy rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych, w tym ESMO 2012 zalecają stosowanie temozolomidu w omawianym wskazaniu. Również ekspert krajowy rekomenduje finansowanie temozolomidu w omawianym wskazaniu.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 22 września 2014 r.	Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15; C16; C17; C18; C20; C48) u pacjentów z nowotworami typu GIST w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w ramach programu leczniczego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15; C16; C17; C18; C20; C48) u pacjentów z nowotworami typu GIST w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Rada akceptuje proponowane zapisy programu zdrowotnego.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wyniki badań klinicznych (jednoramiennie, II faza) wskazują, że u pacjentów po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem zastosowanie sorafenibu pozwala na osiągnięcie częściowej odpowiedzi u 13% pacjentów, stabilizację u 52% chorych. Nie zanotowano kompletnych odpowiedzi. Mediany PFS i OS wynosiły odpowiednio 4,9 miesiąca i 9,7 miesiąca. Zastosowanie sorafenibu w trzeciej linii leczenia jest rekomendowane przez ESMO (2014) a także przez NCCN oraz PUO. Zdaniem ekspertów klinicznych zastosowanie sorafenibu w populacji chorych z nieskutecznością imatynibu i sunitynibu jest jedyną dostępną aktywną opcją terapeutyczną.</p>	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 96/2014 z dnia 28 marca 2014 r	Nowotwory złośliwe żołądka i jelita cienkiego (ICD-10: C16; C17.8)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyż-</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8. Właściwe wydaje się ograniczenie zastosowania wnioskowanej technologii wyłącznie do terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST - ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		<p>sza od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej jakości wskazują na przydatność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p>	<p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną sorafenib we wnioskowanych rozpoznaniu, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dostępne dane naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na przydatność wnioskowanej substancji w terapii nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia terapii przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 185/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p>	<p>Nowotwory złośliwe żołądka, jelita cienkiego, prześrodkowej i otrzewnej, tarczycy (ICD-10: C16.1; C48.8 i C73)</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Dostępne dane naukowe, są umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują one na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzystw naukowych (National Comprehensive Cancer Network 2013, Polska Unia Onkologii 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w trzecim rzucie leczenia nowotworów GIST. Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim niezakończone badanie DECISION. Wstępne wyniki, przedstawione w 2013 roku, potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy w przypadkach, gdy leczenie jodem radioaktywnym nie</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
			przynosiło korzyści. Spowodowały one, że sorafenib uzyskał rejestrację Agencji ds. Żywności i Leków w USA (FDA - Food and Drug Administration) do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 184/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p>	<p>Nowotwory złośliwe żołądka, jelita cienkiego, prześrodkowej i otrzewnej, tarczycy (ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że skuteczność sorafenibu jest ograniczona jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie terapii sorafenibem, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzystw naukowych (National Comprehensive Cancer Network 2013, Polska Unia Onkologii 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w trzecim rzucie leczenia nowotworów GIST.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 130/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p>	<p>Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzan jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3”</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozocyny w nowotworach neuroendokrynnych przetyku, żołądka, okrężnicy lub płuca (nowotworom tym odpowiadają kody ICD10</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzan jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przelyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10:</p>


Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
	i tkanek pokrewnych: przelyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3)	C15.9; C16.9; C18.9; C34.3, obejmujące także inne niż neuroendokryne typu mikroskopowe guza) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadowalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych.	C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3). Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dane, uzyskane z nielicznego piśmiennictwa, dotyczące zastosowania streptozocyny w ocenianych wskazaniach nie potwierdzają jej skuteczności. Dostępne doniesienia wskazują, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w tych wskazaniach niezadowalający odsetek odpowiedzi na leczenie i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Dodatkowo dostępne są alternatywne terapie do stosowania streptozocyny, w postaci schematów chemioterapii opartych o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioblacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2012 z dnia 29 października 2012 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2012 z dnia 29 października 2012 r.	Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczania mutacji KIT / PDGFRA. Uzasadnienie stanowiska: Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną imatynibu ocenianą w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne: ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo), badanie SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) oraz opinie ekspertów klinicznych i uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości akceptuje proponowane leczenie uzupełniające,	Stanowisko: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071 w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-1- C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48”. Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze, iż największą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Glivec® w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10- C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48” poszerzonego o populację pacjentów po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST z wysokim ryzykiem nawrotu. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji uważa, że kryterium zastosowania wnioskowanej terapii GIST powinno obejmować potwierdzenie obecności mutacji genu KIT lub/i PDGFRA, aby wyłączyć z leczenia uzupełnia-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT / AOTM
		<p>które jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu w zaleceniach amerykańskich i europejskich. Aktualnie brak jest alternatywnej opcji aktywnego leczenia.</p>	<p>jącego przypadki GIST o genotypie o niskiej wrażliwości na leczenie imatynibem. Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo) oraz SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) wskazują na skuteczność kliniczną imatynibu w postępowaniu pooperacyjnym w przypadku GIST o dużym ryzyku nawrotu. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych oraz wytycznymi postępowania klinicznego preparat Glivec powinien być stosowany we wnioskowanym wskazaniu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, zwłaszcza w świetle aktualnego braku alternatywnej opcji aktywnego leczenia.</p>

Spis rycin

Ryc. 1 Budowa żołądka (ESMO 2012).	11
Ryc. 2 Częstość występowania raka żołądka w Europie Centralnej i Wschodniej w 2020 roku dla obu płci, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).	18
Ryc. 3 Zachorowania na nowotwór złośliwy żołądka w Europie Centralnej i Wschodniej w 2020 roku dla obu płci, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).	19
Ryc. 4 Częstość zachorowań na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce w 2019 roku (na podstawie KRN baza online).....	20
Ryc. 5 Zapadalność na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce w latach 2000-2019 (KRN baza online).*	20
Ryc. 6 Zachorowania na nowotwór złośliwy żołądka w Polsce w latach 1999-2019 w zależności od wieku (KRN baza online).	21
Ryc. 7 Częstość występowania raka żołądka w poszczególnych obszarach świata w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).....	22
Ryc. 8 Częstość występowania raka żołądka w poszczególnych krajach w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).....	22
Ryc. 9 Chorobowość na raka żołądka na świecie w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).	23
Ryc. 10 Zapadalność na raka żołądka na świecie w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).	23
Ryc. 11 Zapadalność na raka żołądka na świecie w 2020 roku, obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (GLOBOCAN 2020).	24

Spis tabel

Tab. 1 Czynniki ryzyka zachorowania na raka żołądka.....	14
Tab. 2 Definicje cech TNM (ang. <i>Tumor - Node - Metastatis</i>) raka żołądka według klasyfikacji UICC/AJCC.	16
Tab. 3 Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka żołądka wg UICC/AJCC.	16
Tab. 4 Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka żołądka w zależności od tego jak daleko nowotwór może się rozprzestrzeniać (SEER 2018).	18
Tab. 5 Kraje o najwyższym wskaźniku zapadalności na raka żołądka odnotowane w 2020 roku (WCRF 2020).	24
	26
Tab. 7. Przegląd rekomendowanych interwencji leczeniu raka żołądka wg wytycznych praktyki klinicznej.	28
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu przerzutowy rak żołądka.	35
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	36
Tab. 10 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Lonsurf®.	37
Tab. 11 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania triflurydyny/typiracylu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2023).....	42
Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.	43
Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.....	43
Tab. 14. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla triflurydyny/typiracylu.....	47
Tab. 15 Badania III fazy w uprzednio leczonym raku żołądka, w których nie osiągnięto punktów końcowych.	53
Tab. 16 Badania III fazy w uprzednio leczonym raku żołądka, w których wykazano korzyści kliniczne w populacji azjatyckiej.	53
Tab. 17 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	57
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	58
Tab. 19 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) we wskazaniach innych niż leczenia raka żołądka.	60
Tab. 20 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka żołądka preparatami innymi niż triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®).	62

Piśmiennictwo

- ACS 2021** American Cancer Society. What is stomach cancer? Last Revised: January 22, 2021 <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8838.00.pdf> [dostęp: 17.05.2022]
- AHS 2021** Alberta Health Services. Gastric Cancer. Clinical Practice Guideline GI-008- Version 6.
- Al-Batran 2017** Al-Batran, S.-E. (2017). A randomized, double-blind, multicenter phase III study evaluating paclitaxel with and without RAD001 in patients with gastric cancer who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen (RADPAC). *Journal of Clinical Oncology*, *Journal of Clinical Oncology*. 35. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.4 [dostęp: 25.11.2022]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Bang 2018** Bang, Y. J., Ruiz, E. Y., Van Cutsem, E. et al. (2018). "Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300." *Annals of Oncology*: mdy264-mdy264.
- Barchi 2021** Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, Forones NM et al. BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION GUIDELINES (PART 2): UPDATE ON TREATMENT. *Arq Bras Cir Dig*. 2021 May 14;34(1):e1563.
- Bernards 2013** Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GA, Bosscha K, Pruijt JF, Lemmens VE. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013 Dec;24(12):3056-60.
- Bray 2018** Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Trifluridine-Typiracyl (Lonsurf®) for Gastric Cancer. <https://www.cadth.ca/trifluridine-typiracyl-lonsurf-gastric-cancer-details> [dostęp: 06.05.2022]
- Camargo 2012** Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J et al. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan;21(1):20-38.
- Casamayor 2018** Casamayor M (2018). "Targeted literature review of the global burden of gastric cancer." *ecancer* 12 (883).
- Chang 2018** Chang CJ, Tu YK, Chen PC, Yang HY. Talc exposure and risk of stomach cancer: systematic review and meta-analysis of occupational cohort studies. *J Formos Med Assoc*. 2018 doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.015.
- Cheng 2016** Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016;3(1):25-36.
- ChPL Lonsurf®** Charakterystyka produktu leczniczego Lonsurf®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Lonsurf-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- ClinicalTrials.gov 2011** ClinicalTrials.gov (2011). "Apatinib Versus Placebo as a Third Line Treatment in Patients With Advanced or Metastatic Gastric Cancer." Retrieved 19 February, 2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00970138> [dostęp: 18.11.2022]
- ClinicalTrials.gov 2016** ClinicalTrials.gov (2016). "Phase III Study of Apatinib Tablets in the Treatment of Advanced or Metastatic Gastric Cancer." Retrieved 19 February, 2019, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512745> [dostęp: 18.11.2022]
- CUA 2022** [REDACTED] Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2022.
- Edwards 2018** Edwards, P., Davidson, M., Calamai, V., Cunningham, D. and Starling, N. (2018). "Third line treatment of advanced oesophagogastric cancer: A critical review of current evidence and evolving trends." *Cancer Treat Rev* 71: 32-38.

- EMA 2018** European Medicines Agency (2018). "Withdrawal of application for a change to the marketing authorisation for Opdivo (nivolumab)." Retrieved September 28, 2018, from https://www.ema.europa.eu/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-opdivo-nivolumab-ii/0039_en.pdf.
- EMA 2019** European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 05 January 2019. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [dostęp: 30.05.2022]
- EMA 2019a** European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Lonsurf®. 25 July 2019. EMA/479870/2019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/Lonsurf®-hc-003897-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 30.06.2022]
- ESMO 2012** Seria poradników dla pacjentów ESMO/ACF opartych na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej. <https://www.esmo.org/content/download/88405/1619077/1/ESMO-ACF-Rak-%7CoB%20dka-Poradnik-dla-Pacjento%CC%81w.pdf> [dostęp: 17.05.2022]
- ESMO 2022** Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020.
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp: 30.05.2022]
- Fortunato 2015** Fortunato L, Rushton L. Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Br J Cancer.* 2015;112:1805-15.
- G-BA 2020** Gemeinsame Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Trifluridin/Typiracyl (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten). <https://www.g-ba.de/beschluesse/4245/> [dostęp: 06.05.2022]
- GLOBOCAN 2020** Global Cancer Observatory. Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 09.07.2022]
- González 2003** González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) *Int J Cancer.* 2003;107:629-634.
- Hartgrink 2009** Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet.* 2009;374(9688):477-490. doi:10.1016/S0140-6736(09)60617-6
- HAS 2020** Haute Autorité de santé. LONSURF® (typiracyl / trifluridine). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191466/fr/Lonsurf®-typiracyl/-trifluridine [dostęp: 06.05.2022]
- Helse Vest RHF 2021** Helsebiblioteket.no. Trifluridine / typiracyl (Lonsurf®) - Indikasjon II. <https://nyemeter.no/metoder/trifluridine-typiracyl-Lonsurf®-indikasjon-ii> [dostęp: 06.05.2022]
- Hundahl 2002** Hundahl SA. Staging, stage migration, and patterns of spread in gastric cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002 Apr;12(2):141-9.
- IQWiG 2020** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A19-85] Trifluridin/Typiracyl (Magenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/projekte/a19-85.html> [dostęp: 06.05.2022]
- Ishaq 2015** Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015 Spring;8(Suppl 1):S6-S14.
- Jakubiak 2022** Jakubiak K, Władysiuk M, Rutkowski J, Walocha A, Kozioł B. Nowe terapie w leczeniu chorych na nowotwory. Modern Healthcare Institute.
- JGCA 2020** Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021 Jan;24(1):1-21.
- Kamiya 2018** Kamiya S, Rouvelas I, Lindblad M, Nilsson M. Current trends in gastric cancer treatment in Europe. *J Cancer Metastasis Treat* 2018;4:35. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2017.76>

- Kang 2017** Kang, Y. K., Boku, N., Satoh et al. (2017). "Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *Lancet* 390(10111): 2461-2471.
- Kantar Health 2018** Kantar Health (2018). Treatment Architecture: Western Europe Gastric Cancer. CancerMPact®Western Europe, 2018.
- KGCA 2018** Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer*. 2019 Mar;19(1):1-48.
- Kim 2015** Kim, S. M. and Park, S. H. (2015). "Chemotherapy beyond second-line in advanced gastric cancer." *World journal of gastroenterology* 21(29): 8811-8816.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza wiedzy. Żołądek. <http://onkologia.org.pl/rak-zoladka/> [dostęp: 09.05.2022]
- KRN baza online** Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza online. Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor [dostęp: 09.07.2022]
- Lee 2016** Lee W, Ahn YS, Lee S, et al. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2016;73:794-801.
- Lordick 2021** Lordick F, Arnold D, Borner M et al. Magenkarzinom. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html#ID0EG> [dostęp: 30.05.2022]
- Martin-Richard 2019** Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):236-244.
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 09.05.2022]
- Mukkamalla 2022** Mukkamalla SKR, Recio-Boiles A, Babiker HM. Gastric Cancer. 2022 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29083746. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/> [dostęp: 25.11.2022]
- Muro 2019** Muro K, Van Cutsem E, Narita Y et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019 Jan 1;30(1):19-33.
- Nagini 2012** Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2012 Jul 15;4(7):156-69.
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 2.2022. January 11, 2022.
- NCI 2022** National Cancer Institute. Gastric Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Changes to This Summary (01/27/2022). <https://www.cancer.gov/types/stomach/hp/stomach-treatment-pdq> [dostęp: 17.05.2022]
- NCPE 2022** National Centre for Pharmacoeconomics. Trifluridine/typiracyl (Lonsurf®) for metastatic gastric cancer. HTA ID: 22011. <https://www.ncpe.ie/drugs/trifluridine-typiracyl-lonsurf-for-metastatic-gastric-cancer-hta-id-22011/> [dostęp: 06.05.2022]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA852]. Trifluridine-tipiracil for treating metastatic gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma after 2 or more treatments. Published: 14 December 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta852/resources/trifluridinetipiracil-for-treating-metastatic-gastric-cancer-or-gastrooesophageal-junction-adenocarcinoma-after-2-or-more-treatments-pdf-82613548860613>[dostęp: 25.04.2023]

NIH	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Gastric Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 6.04.2022. https://www.cancer.gov/types/stomach/patient/stomach-treatment-pdq [dostęp: 09.05.2022]
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r [dostęp: 04.05.2023]
Odpowiedź MZ 2021	Odpowiedź Ministra Zdrowia na interpelację nr 28810, dotyczącą poziomu finansowania leczenia w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zwanej dalej „RDTL”) w latach 2020 - 2021. PLD.050.82.2021.AK. Warszawa, 23 grudnia 2021. i28810-o1.pdf (sejm.gov.pl) [dostęp: 20.10.2022]
Ohtsu 2013	Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. J Clin Oncol. 2013 Nov 1;31(31):3935-43.
Onkonet	Cichon P, Jastrzębski T. Rak gruczolowy żołądka - opracowanie dla lekarzy. https://www.onkonet.pl/dl_npp_rakzoladka.php#menu2 [dostęp: 09.05.2022]
Opinia Agencji 3/2017	Opinia nr 3/2017 z dnia 27 października 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), tabletki á 20 + 8,19 mg, we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD10: C18.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/129/REK/Rdtl_03_2017_Lonsurf.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Opinia Agencji 93/2020	Opinia nr 93/2020 z dnia 1 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20) w V linii leczenia systemowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/182/REK/Rdtl_93_2020_Lonsurf.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Opinia AOTMI 25/2020	Opinia nr 25/2020 z dnia 4 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Cyramza (ramucyrumab) we wskazaniu uogólniony rak gruczolowy żołądka (ICD-10: C16.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/029/REK/rdtl_25_2020_Cyramza_zaczerniona.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Opinia RP 106/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 106/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej sorafenibum we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_135_190415_o_106_sorafeni-bum_off_label_cykl.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Opinia RP 18/2015	Opinia Rady Przejrzystości nr 18/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną paclitaxelum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/010/ORP/U_4_28_150126_opinia_18_paclitaxelum_off_label.pdf [dostęp: 18.11.2022]
Opinia RP 198/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lonsurf® (triflurydyna/tripiracyl) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C20) w ramach V linii leczenia systemowego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/182/ORP/U_34_259_24082020_o_198_Lonsurf_trifluridine_tripiracyl_RDTL.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Opinia RP 287/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Nexavar (sorafenibum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charaktery-

- stycie Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/225/ORP/U_34_570_140922_opinia_287_sorafenib_off_label.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Opinia RP 338/2017** Opinia Rady Przejrzystości nr 338/2017 z dnia 23 października 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku LONSURF® (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu: rak zagięcia wątrobowego okrężnicy (ICD-10: C18.3). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/129/ORP/U_41_440_opinia_338_LONSURF®_RDTL_art_31s.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/129/ORP/U_41_440_opinia_338_LONSURF_RDTL_art_31s.pdf) [dostęp: 05.05.2022]
- Opinia RP 365/2014** Opinia Rady Przejrzystości nr 365/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną temozolomidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/272/ORP/U_43_701_141208_opinia_365_temozolomidum_off_label.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Opinia RP 43/2022** Opinia Rady Przejrzystości nr 43/2022 z dnia 14 marca 2022 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sorafenibum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_11_72_14032022_o_43_sorafenibum_off-label_cykl_zacz.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Opinia RP 50/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 50/2020 z dnia 2 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cyramza (ramucirumab) we wskazaniu: uogólniony rak gruczolowy żołądka (ICD-10: C16.8). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/029/ORP/U_9_72_200302_o_50_Cyramza_ramucirumab_RDTL.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. TRIFLURIDINE with TYPIRACYL. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/trifluridine-and-typiracyl-psd-november-2019.pdf> [dostęp: 06.05.2022]
- Potemski 2013** Piotr Potemski, Wojciech Polkowski, Krzysztof Bujko i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015.
- Rekomendacja 130/2013** Rekomendacja nr 130/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przelyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/239/REK/RP_130_2013_Streptozocyna.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Rekomendacja 177/2013** Rekomendacja nr 177/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab), proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5909990855919. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/296/REK/RP_177_2013_herceptin.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Rekomendacja 184/2013** Rekomendacja nr 184/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/274/REK/RP_184_2013_Sorafenib.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Rekomendacja 185/2013** Rekomendacja nr 185/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych

	do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/309/REK/RP_185_2013_Sorafenib.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Rekomendacja 19/2015	Rekomendacja nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/REK/RP_19_2015_Stivarga.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Rekomendacja 42/2016	Rekomendacja nr 42/2016 z dnia 13 lipca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cyramza, ramucyrumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/132/REK/RP_Cyramza_42_2016.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Rekomendacja 59/2013	Rekomendacja nr 59/2013 z dnia 27 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Teysuno (tegafur+gimercyl+oteracyl) we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/023/REK/RP_59_2013_Teysuno.pdf [dostęp: 06.05.2022]
Rekomendacja 61/2017	Rekomendacja nr 61/2017 z dnia 19 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl.; Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl.; Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl.; Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl. w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10 C 18 - C 20)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/REK/RP_61_2017_Lonsurf_MKP.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Rekomendacja 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://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-100-2011-rak_zoladka/RP_84_2011_herceptyna_zoladek.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Rekomendacja 91/2012	Rekomendacja nr 91/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatinib), tabl. powł., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071, w ramach programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-1- C 15, C 16, C17, C 18, C 20, C 48". https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/084/REK/RP_91_2012_Glivec.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Rekomendacja 96/2014	Rekomendacja nr 96/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/020/REK/RP_96_2014_sorafenib.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Riihimäki 2016	Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. <i>Oncotarget</i> . 2016; 7: 52307-52316.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Salati 2017	Salati M, Di Emidio K, Tarantino V, Cascinu S. Second-line treatments: moving towards an opportunity to improve survival in advanced gastric cancer? <i>ESMO Open</i> . 2017 Jul 19;2(3):e000206.

SEER 2018	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Cancer query system: SEER Incidence Statistics (2000-2015) Available at: http://seer.cancer.gov/ [dostęp: 23.05.2022]
Sheh 2011	Sheh A, Ge Z, Parry NM et al. 17β-estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in Helicobacter pylori-infected INS-GAS male mice. <i>Cancer Prev Res (Phila)</i> . 2011 Sep;4(9):1426-35.
Shitara 2018	Shitara, K., Ozguroglu, M., Bang, Y. J. et al. (2018b). "Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEY-NOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial." <i>Lancet</i> 392(10142): 123-133.
Siebenhuner 2021	Siebenhüner AR, De Dosso S, Helbling D et al. Advanced Gastric Cancer: Current Treatment Landscape and a Future Outlook for Sequential and Personalized Guide: Swiss Expert Statement Article. <i>Oncol Res Treat</i> . 2021;44(9):485-494.
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium. Medicines advice, trifluridine/typiracyl (Lonsurf®). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trifluridinetypiracyl-Lonsurf-ful-smc2329/ [dostęp: 06.05.2022]
Smyth 2012	Smyth EC, Capanu M, Janjigian YY, Kelsen DK, Coit D, Strong VE, Shah MA. Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2012;19:2088-2094.
Stanowisko 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://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-100-2011-rak_zoladka/Stanowisko_RK_AOTM_100_2011_Herceptin.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Stanowisko RP 101/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Glivec (imatynib) (EAN 5909990010349) w ramach programu lekowego: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/084/SRP/U_28_328_121029_stanowisko_101_Glivec_imatynib_400mg_90tabl.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Stanowisko RP 105/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320649, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/SRP/U_40_433_stanowisko_105_Lonsurf_20mg_60_tabl_art_35.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Stanowisko RP 108/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C16; C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/020/SRP/U_11_166_140328_stanowisko_108_sorafenib_C16_C17.8_chem_niest.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Stanowisko RP 202/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2013 z dnia 23 września 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/239/SRP/U_28_468_130923_stanowisko_202_streptozocyna.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Stanowisko RP 261/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Herceptin we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka żołądka. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/296/SRP/U_41_623_131217_stanowisko_261_Herceptin.pdf [dostęp: 05.05.2022]
Stanowisko RP 272/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardo-

- wej”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/274/SRP/U_42_660_131230_stanowisko_272_sorafenib_chem_niest.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Stanowisko RP 273/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/309/SRP/U_42_661_131230_stanowisko_273_sorafenib_chem_niest.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Stanowisko RP 28/2015** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), EAN 5908229302026, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/SRP/U_9_102_150323_stanowisko_28_Stivarga_regorafenib_w_ref.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Stanowisko RP 64/2016** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Cyramza (ramucyrumab) kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/132/SRP/U_23_246_20160711_stanowisko_64_Cyramza_ramucyrumab_w_ref.pdf [dostęp: 05.05.2022]
- Stanowisko RP 78/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2013 z dnia 27 maja 2013 w sprawie oceny leku Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl), EAN: 8718481140406 we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/023/SRP/U_15_223_270513_stanowisko_78_Teysuno_406.pdf [dostęp: 06.05.2022]
- Szczeklik 2021** Interna - mały podręcznik. Choroby przewodu pokarmowego. Rak żołądka. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.8>. [dostęp: 09.05.2022]
- ŚCO 2018** Świętokrzystkie Centrum Onkologii. Rak żołądka (ICD 10: C16). Opracowanie: Zakład Epidemiologii i Walki z Rakiem. <https://www.onkol.kielce.pl/sites/default/files/Biuletyn/Nowotwory2018/zoladek.pdf> [dostęp: 09.07.2022]
- Taberbero 2021** Taberbero J, Shitara K, Zaanan A et al. Trifluridine/typiracyl versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open*. 2021;6(4):100200.
- Thomassen 2014** Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014 Feb 1;134(3):622-8.
- Uchwały Rady NFZ 2022** Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 19/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html> [dostęp: 21.10.2022]
- Wang 2016** Wang Z, Butler LM, Wu AH et al. Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. *Int J Cancer*. 2016 Jun 15;138(12):2837-45.
- Wang 2021** Wang FH, Zhang XT, Li YF et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Aug;41(8):747-795.
- WCRF 2020** World Cancer Research Fund International. Stomach cancer statistics. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/stomach-cancer-statistics/> [dostęp: 09.07.2022]
- WCRF/AICR 2018** World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018*. London: World Cancer Research Fund International; 2008.
- Wiseman 2008** Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*. 2008 Aug;67(3):253-6.

- Zaanan 2018** Zaanan A, Bouché O, Benhaim L et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2018 Aug;50(8):768-779.
- Zaridze 2000** Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control.* 2000;11:363-371.
- Zatoński 2015** Zatoński W, Sulkowska U, Didkowska J. Kilka uwag o epidemiologii nowotworów w Polsce. *Nowotwory. Journal of Oncology.* Vol 65, No 3 (2015). https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2015.0041/29732 [dostęp: 09.07.2022]