



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

**Analiza kliniczna**

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](mailto: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
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>3 Metodyka.....</b>	<b>12</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	12
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	13
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	14
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	14
3.5 Metody syntezy danych .....	15
<b>4 Wyniki.....</b>	<b>17</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....	17
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	22
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	25
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy .....	25
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	28
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	30
4.2.1.4 Opis populacji .....	31
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	33
4.3 Analiza skuteczności .....	34
4.3.1 Skuteczność triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie) .....	34
4.3.1.1 Przeżycie całkowite .....	34
4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby .....	37
4.3.1.3 Pogorszenie stanu sprawności według ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ).....	39
4.3.1.4 Odpowiedź na leczenie.....	41
4.3.2 Jakość życia .....	43
4.3.2.1 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22 .....	43
4.3.2.2 Czas do pogorszenia jakości życia .....	46
4.4 Analiza bezpieczeństwa .....	47
4.4.1 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie) ...	47
4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny .....	48
4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	54
4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia.....	56
4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu .....	60
4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL .....	62

<b>5</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>66</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	66
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	66
6.3	Wyniki innych analiz .....	70
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne .....	70
6.3.1.1	Opracowania wtórne zakwalifikowane do przeglądu .....	70
6.3.1.2	Inne .....	70
6.3.2	Doniesienia konferencyjne .....	70
<b>7</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>74</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	74
8.2	Kryteria Cook’a .....	75
8.3	Skala AMSTAR .....	76
8.4	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	77
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych .....	78
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych .....	79
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....	79
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych .....	79
8.9	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy .....	81
8.9.1	Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1 .....	81
8.9.2	Skala sprawności ECOG .....	83
8.9.3	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....	83
8.9.4	Kwestionariusz EORTC QLQ- STO22.....	85
8.10	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	87
	<b>Spis rycin</b> .....	<b>88</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>89</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>91</b>



## Wykaz skrótów i akronimów

2L	druga linia leczenia
3L	trzecia linia leczenia
3L+	trzecia i kolejne linie leczenia
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
aGC	zaawansowany rak żołądka (ang. <i>advanced gastric cancer</i> )
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i> )
ANC	bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i> )
AT	populacja, która przyjęła jakąkolwiek dawkę leku (ang. <i>as treated</i> )
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> )
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i>
ECOG	skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> )
FAERS	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
GC	rak żołądka (ang. <i>gastric cancer</i> )
GEJ	połączenie przełykowo-żołądkowe (ang. <i>gastroesophageal junction</i> )
GEJC	rak połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. <i>gastroesophageal junction cancer</i> )
GHS	ogólny stan zdrowia (ang. <i>Global Health Status</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	hemoglobina (ang. <i>haemoglobin</i> )
HER2+	nadekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICIs	inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i> )
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>

ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intent-to-treat</i> )
IXRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive-voice web-response system</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
mGC	przerzutowy rak żołądka (ang. <i>metastatic gastric cancer</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	klasyfikacja niewydolności serca wg <i>New York Heart Association</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pc.	powierzchnia ciała
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
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> )
PLC	placebo
PLT	płytki krwi (ang. <i>platelets</i> )
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RECIST v1.1	kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
SLC	chemioterapia ratująca (ang. <i>salvage chemotherapy</i> )
STRAE	ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>serious treatment-related adverse events</i> )
T/T	triflurydyna/typiracyl
TAGS	akronim randomizowanego badania klinicznego triflurydyny/typiracylu
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> )
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Rak żołądka (ang. *gastric cancer, stomach cancer*) 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.** 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. 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%). 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.**

U chorych z zaawansowanym rakiem żołądka stosuje się leczenie paliatywne. Wśród dostępnych terapii wyróżnia się metody chirurgiczne oraz chemio- lub radioterapię. Paliatywna chemioterapia u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka, w porównaniu z leczeniem objawowym, wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych.

Produkt Lonsurf® jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodoru. 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 chlorowodoru.

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego).

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 25.10.2022 r. zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie triflurydyny/typiracylu + BSC w porównaniu z placebo + BSC, przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego) - TAG5.

Badanie TAG5 było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaslepionym badaniem klinicznym. Charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. W badaniu porównano skuteczność triflurydyny/typiracylu podawanego 2x dziennie (N=337) z placebo (N=170). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (ang. *best*

*supportive care*, BSC). Parametry skuteczności terapii oceniano w populacji ITT - wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (N=507). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji AT (ang. *as-treated*), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy w ramach badania przyjęli jakąkolwiek dawkę leku (N=503).

Spośród 507 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu TAGS, 190 z nich otrzymywało dwie wcześniejsze linie leczenia, tj. podgrupa 3L (126 chorych w ramieniu T/T i 64 chorych w ramieniu PLC).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu TAGS było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wymieniono przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz bezpieczeństwo i tolerancję na stosowane leczenie. Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych analizowano obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach pozostałych drugorzędowych punktów końcowych oceniano wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL).

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo oceniono w badaniu TAGS. Pacjenci włączeni do badania otrzymywali triflurydynę/typiracyl w dawce 35 mg/m<sup>2</sup> 2x dziennie (N=337) z placebo (N=170), podawanymi w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię. Minimalna dozwolona do podania dawka wynosiła 20 mg/m<sup>2</sup> (co odpowiada maksymalnie trzem redukcjom dawki o 5 mg/m<sup>2</sup>), a maksymalny dopuszczalny odstęp do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 28 dni. W przypadku wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . (z wyjątkiem nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3., które ustąpiły po zastosowaniu leczenia podtrzymującego), podanie triflurydyny/typiracylu można było opóźnić do czasu ustąpienia działania niepożądanego do stopnia 0. lub 1. Mediana okresu obserwacji w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*) ogółem wynosiła 10,7 mies. (IQR: 7,4; 15,4). W grupie triflurydyny/typiracylu mediana czasu obserwacji została określona na 10,6 mies., a w grupie placebo na 10,7 mies.

### Skuteczność triflurydyny/typiracylu w populacji pacjentów z mGC

W badaniu TAGS pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wymieniono przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS).

Leczenie triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo w badaniu TAGS (tj. leczenie 3L+) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31% (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85; p<0,001) oraz zgonu lub progresji choroby o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,47; 0,70; p<0,001). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 5,7 miesiąca (95%CI: 4,8; 6,2) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,6 miesiąca (95%CI: 3,1; 4,1) w grupie placebo ( $\Delta$  OS = 2,1 mies.,  $\Delta$  OS = 58,3%).

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 ( $\Delta$  OS = 3,6 mies.,  $\Delta$  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 ( $\Delta$  PFS = 1,2 mies.,  $\Delta$  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;  $\Delta$  czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG  $PS \geq 2 = 2,8$  mies.,  $\Delta$  czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG  $PS \geq 2 = 140\%$ ). **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).**

W badaniu TAGS, jakość życia (QoL) została utrzymana wśród pacjentów otrzymujących triflurydynę/typiracyl. Pomimo stosowania aktywnego leczenia cytostatycznego, istniała tendencja do redukcji ryzyka pogorszenia QoL wśród pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z placebo.

### Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu

W populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, terapia triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się z mniejszą częstością wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania leczenia - 15,3% w gr. T/T vs 20,6% w gr. PLC. Terapia triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się ze zbliżoną częstością wystąpienia TEAE - 98,4% w gr. T/T vs 95,2% w gr. PLC, SAE - 47,6% w gr. T/T vs 36,5% w gr. PLC oraz TEAE prowadzących do zgonu - 16,9% w gr. T/T vs 7,9% w gr. PLC.

W badaniu TAGS (tj. leczenie 3L+), podczas mediany 10,7 miesiąca obserwacji, leczenie triflurydyną/typiracylem nie różniło się istotnie statystycznie względem placebo w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny oraz zdarzeń prowadzących do zgonu.

Leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się z **istotnie mniejszym ryzykiem** wystąpienia:

- hiponatremii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,31; 95%CI: 0,10; 0,94; p=0,039),
- bólu brzucha (RR=0,47; 95%CI: 0,23; 0,95; p=0,035)  $\geq 3$ . stopnia,
- hiponatremii (RR=0,29; 95%CI: 0,09; 0,97; p=0,044)  $\geq 3$ . stopnia.

Terapia triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo wiązała się z **istotnie większym ryzykiem** wystąpienia:

- AE jakiegokolwiek stopnia nasilenia: leukopenii lub zmniejszonego stężenia białych krwinek (RR=13,04; 95%CI: 4,18; 40,70; p<0,001), biegunki (RR=1,59; 95%CI: 1,04; 2,42; p=0,031) oraz trombocytopenii lub zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=3,76; 95%CI: 1,84; 7,68; p<0,001),
- AE  $\geq 3$ . stopnia: jakiegokolwiek AE (RR=1,38; 95%CI: 1,20; 1,59; p<0,001), neutropenii lub zmniejszenia liczby neutrofilów (RR=115,18; 95%CI: 7,20; 1841,36; p=0,001), anemii lub zmniejszenia stężenia hemoglobiny (RR=2,47; 95%CI: 1,40; 4,35; p=0,002), leukopenii lub zmniejszonego stężenia białych krwinek (RR=31,69; 95%CI: 1,95; 514,69; p=0,015),
- AE prowadzącego do modyfikacji dawki zarówno  $\geq 3$ . stopnia (RR=2,56; 95%CI: 1,80; 3,64; p<0,001), jak i jakiegokolwiek stopnia nasilenia (RR=2,64; 95%CI: 1,96; 3,56; p<0,001), neutropenii i/lub zmniejszonej liczby neutrofilów (RR=61,68; 95%CI: 8,70; 437,57; p<0,001), niedokrwistości i/lub zmniejszonego stężenia hemoglobiny (RR=4,85; 95%CI: 1,50; 15,68; p=0,008) oraz leukopenii i/lub zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=19,62; 95%CI: 1,19; 322,93; p=0,037) jakiegokolwiek stopnia nasilenia, jak i neutropenii i/lub zmniejszonej liczby neutrofilów  $\geq 3$ . stopnia (RR=86,01; 95%CI: 5,37; 1377,81; p=0,002),
- jakiegokolwiek STRAE (RR=3,26; 95%CI: 1,41; 7,55; p=0,006).

### Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 4 opracowanie wtórne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Wszystkie włączone do opracowania przeglądy systematyczne wykazały

istnienie ogólnej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania triflurydyny/typiracylu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dwiema lub więcej liniami leczenia systemowego. Wykazano statystycznie istotną korzyść w zakresie OS i PFS terapii triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo. Stosowanie triflurydyny/typiracylu w przeciwieństwie do terapii standardowej wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, jednak ich profil był możliwy do opanowania.

## Wnioski

W populacji zgodnej w wnioskowanym wskazaniu (tj. leczenie 3L), leczenie triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo powoduje redukcję ryzyka zgonu o 32%, a ryzyka zgonu lub progresji choroby o 46%. **W populacji chorych leczonych T/T w 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 ( $\Delta$  OS = 3,6 mies.,  $\Delta$  OS = 112,5%).**

W badaniu TAGS, jakość życia została utrzymana oraz istniała tendencja do redukcji ryzyka pogorszenia QoL wśród pacjentów przyjmujących T/T w porównaniu z placebo.

Terapia triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się z mniejszą częstością wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania leczenia - 15,3% w gr. T/T vs 20,6% w gr. PLC. Leczenie triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się ze zbliżoną częstością wystąpienia TEAE - 98,4% w gr. T/T vs 95,2% w gr. PLC, SAE - 47,6% w gr. T/T vs 36,5% w gr. PLC oraz TEAE prowadzących do zgonu - 16,9% w gr. T/T vs 7,9% w gr. PLC.

**Leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia hiponatremii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,31; 95%CI: 0,10; 0,94; p=0,039) oraz bólu brzucha (RR=0,47; 95%CI: 0,23; 0,95; p=0,035) i hiponatremii (RR=0,29; 95%CI: 0,09; 0,97; p=0,044)  $\geq 3$ . Stopnia.**

Stosowanie triflurydyny/typiracylu w porównaniu do terapii standardowej wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, jednak **profil odnotowanych zdarzeń niepożądanych jest możliwy do opanowania**. Podczas stosowania triflurydyny/typiracylu ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny (hiponatremii jakiegokolwiek stopnia, bólu brzucha i hiponatremii  $\geq 3$ . stopnia) jest istotnie mniejsze względem leczenia placebo. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny, prowadzących do zgonu nie różni się istotnie statystycznie pomiędzy grupą triflurydyny/typiracylu, a placebo.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego). Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>),</li> <li>• pogorszenie stanu sprawności wg skali ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny (ang. <i>adverse events of any cause</i>),</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events, TRAE</i>),</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.</li> </ul>
Typ badań (S)	Badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne,</li> <li>• z randomizacją,</li> <li>• z grupą kontrolną.</li> </ul>



## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego).

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego).

- Medline (PubMed): do 25.10.2022 roku,
- EMBASE (Embase.com): do 25.10.2022 roku,
- Cochrane Library: do 25.10.2022 roku.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (█).

## 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego).

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	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).	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Terapia standardowa	Inne komparatory
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>• pogorszenie stanu sprawności wg skali ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny (ang. <i>adverse events of any cause</i>),</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>, TRAE),</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,</li> <li>• badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prace przeglądowe i pogładowe,</li> <li>• opisy przypadków,</li> <li>• badania kliniczne bez randomizacji</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji</li> <li>• doniesienia konferencyjne</li> </ul>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (aneks 8.3). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik < 5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5 - 8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (aneks 8.4) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,



- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

**Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia 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>randomised 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 panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference, MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego), w porównaniu ze standardową terapią, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 4 przeglądy systematyczne, w tym 3 przeglądy z metaanalizą (Huang 2021, Pan 2020, Tomita 2020) oraz 1 przegląd z jakościową syntezą wyników (pCODR 2020). Ponadto wśród odrzuconych prac (2) zidentyfikowano publikację He 2021, którą odrzucono z powodu niespełnienia kryteriów przeglądu systematycznego (protokół przeglądu systematycznego). Wśród założeń pracy He i wsp. określono naukową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania triflurydyny/typiracylu w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, którzy byli wcześniej leczeni (He 2021).

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.5, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.6.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 8.3), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik < 5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5 - 8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Trzy (pCODR 2020, Pan 2020, Tomita 2020) spośród czterech zakwalifikowanych opracowań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością i otrzymały po ≥ 9 pkt w skali AMSTAR (pCODR 2020, Pan 2020 - odpowiednio po 9/11 pkt., Tomita 2020 - 11/11 pkt.). Przegląd systematyczny Huang 2021 charakteryzował się umiarkowaną jakością i otrzymał 8 pkt. w skali AMSTAR (Tab. 4).

Wszystkie włączone do opracowania przeglądy systematyczne wykazały istnienie ogólnej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania triflurydyny/typiracylu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dwiema lub więcej liniami leczenia systemowego. **Wykazano statystycznie istotną korzyść w zakresie OS i PFS terapii triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo** (Huang 2021, Pan 2020, pCODR 2020, Tomita 2020). **Stosowanie triflurydyny/typiracylu w przeciwieństwie do terapii standardowej wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3. stopnia, jednak ich profil był możliwy do opanowania** (Huang 2021, pCODR 2020) (Tab. 4).



**Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka.**

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Huang 2021</p> <p>Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Shandong Province, Foundation of Shandong University Clinical Research Center</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod terapeutycznych stosowanych w III linii leczenia zaawansowanego raka żołądka (aGC)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (01.01.2005 - 31.12.2020)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z potwierdzonym histologicznie aGC/GEJC, przyjmujący terapię III linii</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> chemioterapia (taksol/irinotekan i triflurydyna/typiracyl), leki celowane (ewerolimus), leki antyangiogenne (apatynib i regorafenib), ICIs (niwolumab, pembrolizumab i awelumab)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> OS, PFS, DCR, AEs <math>\geq</math> 3. stopnia</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCTs fazy II/III (dotyczące III linii leczenia), badania fazy IB/II niebędące RCT (wykorzystane do przeprowadzenia analizy łącznej)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 8 RCT fazy II/III w tym 1 RCT decetakselu, 1 RCT triflurydyny/typiracylu + BSC (RCT TAGS), 1 RCT ewerolimusu + BSC, 1 RCT regorafenibu + BSC, 2 RCT apatynibu w monoterapii, 1 RCT niwolumabu w monoterapii, 1 RCT awelumabu w monoterapii i 2 badania fazy IB/II niebędące RCT, w tym 2 badania pembrolizumabu w monoterapii. Włączone do opracowania badania obejmują ogółem 3 012 pacjentów i 9 schematów leczenia.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Metaanaliza sieciowa wykazała istotną różnicę pomiędzy T/T + BSC vs PLC + BSC w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej (HR=0,69; 95%CrI: 0,56; 0,85) oraz w podgrupie pacjentów, u których stosowano wcześniej dwie linie leczenia (HR=0,68; 95%CrI: 0,47; 0,98), chorych z typem jelitowym GC (HR=0,58; 95%CrI: 0,39; 0,87), chorych po wcześniejszej resekcji żołądka (HR=0,57; 95%CrI: 0,41; 0,79), u których pierwotna lokalizacja nowotworu wystąpiła w żołądku (HR=0,67; 95%CrI: 0,52; 0,87), chorych w wieku &lt; 65 lat (HR=0,67; 95%CrI: 0,51; 0,89), mężczyzn (HR=0,65; 95%CrI: 0,50; 0,84), pacjentów ze stanem sprawności określonym wg ECOG równym zarówno 0 (HR=0,67; 95%CrI: 0,47; 0,96), jak 1 (HR=0,69; 95%CrI: 0,53; 0,89), pacjentów z jednym (HR=0,68; 95%CrI: 0,49; 0,95) i dwoma (HR=0,71; 95%CrI: 0,54; 0,94) miejscami przerzutów oraz chorych z mierzalną (HR=0,74; 95%CrI: 0,59; 0,93) i niemierzalną (HR=0,21; 95%CrI: 0,09; 0,50) chorobą,</li> <li>• przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (HR=0,57; 95%CrI: 0,47; 0,70) i 6-miesięcznego PFS (OR=2,58; 95%CrI: 1,23; 6,14).</li> </ul>	<p>8/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>Terapia T/T wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych <math>\geq 3</math>. stopnia (OR=7,46; 95% CrI: 4,61; 12,51) w porównaniu z PLC.</p> <p><b>Wnioski:</b> wykazano statystycznie istotną przewagę terapii T/T w zakresie OS i PFS w porównaniu z PLC, jednak leczenie wiązało się z ryzykiem wystąpienia AEs <math>\geq 3</math>. stopnia.</p>	
<p>Pan 2020</p> <p>Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China, Guangdong Esophageal Cancer Institute Science and Technology Program, CSCO HengRui Oncology Research Fund</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obecnie stosowanych terapii III linii w leczeniu przerzutowego raka żołądka (mGC)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> Cochrane Library, PubMed, Web of Science, ClinicalTrials.gov (do września 2019)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka, którzy otrzymali co najmniej dwie terapie systemowe</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> apatynib, niwolumab, ramucyrumab, triflurydyna/typiracyl, SLC, awelumab</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> OS, PFS, AEs</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCTs</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 7 RCT fazy III (ogółem 2 655 pacjentów, średnio 189 pacjentów w grupie terapeutycznej badania), w tym 2 RCT apatynibu, 1 RCT niwolumabu, 1 RCT ramucyrumabu, 1 RCT triflurydyny/typiracylu (RCT TAGS), 1 RCT SLC, 1 RCT awelumabu</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> metaanaliza sieciowa wykazała istotną różnicę pomiędzy T/T, a PLC w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85), chorych z &lt; 2 (HR=0,68; 95%CI: 0,49; 0,95) i <math>\geq 2</math> (HR=0,71; 95%CI: 0,54; 0,94) miejscami przerzutowania, chorych z niemierzalną (HR=0,21; 95%CI: 0,09; 0,50) i mierzalną (HR=0,74; 95%CI: 0,59; 0,93) chorobą, pacjentów bez przerzutów do otrzewnej (HR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86), pacjentów z wynikiem ECOG=1 (HR=0,69; 95%CI: 0,53; 0,89),</li> <li>• przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (HR=0,57; 95%CI: 0,47; 0,69).</li> </ul> <p>Wykazano, że terapia T/T w porównaniu z PLC wiąże się z istotnym statystycznie ryzykiem wystąpienia AEs wysokiego stopnia zaawansowania (OR=2,89; 95%CI: 1,91; 4,36).</p> <p><b>Wnioski:</b> metaanaliza sieciowa wykazała istotną statystycznie przewagę terapii T/T w zakresie OS i PFS u pacjentów z mGC. Jednocześnie terapia T/T wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych wysokiego st. zaawansowania.</p>	<p>9/11 pkt.</p> <p>Przegląd wysokiej jakości</p>
<p>pCODR 2020</p> <p>Źródło finansowania:</p>	<p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa i skuteczności triflurydyny/typiracylu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym,</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat, z przerzutowym rakiem żołądka, którzy</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 1 RCT (RCT TAGS)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> wykazano, że przeżycie całkowite (OS) uległo poprawie po zastosowaniu T/T w porównaniu z PLC - mediana OS odpowiednio: 5,7 mies. vs 3,6 mies.</p>	<p>9/11 pkt.</p> <p>Przegląd wysokiej jakości</p>



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Canadian Agency for Drugs &amp; Technologies in Health (CADTH)</p>	<p>przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> Cochrane CENTRAL, Embase, Medline (do 22.01.2019)</p>	<p>otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych linii leczenia</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> T/T z BSC</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> OS, HRQoL, PFS, ORR, DCR, AEs, SAEs, WDAEs</p> <p><b>Metodyka badań:</b> opublikowane/nieopublikowane RCTs</p>	<p>(HR=0,69; 95% CI: 0,56; 0,86; p=0,0006). Poprawa mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 2,0 mies. vs 1,8 mies. odpowiednio w ramieniu T/T i PLC (HR=0,57; 95% CI: 1,7; 1,9; p&lt;0,0001). Pod względem jakości życia nie zaobserwowano różnic między pacjentami leczonymi T/T, a PLC. Średni wyjściowy wskaźnik ogólnego stanu zdrowia (GHS), oceniony w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30, wyniósł 58,4 pkt. w obydwu ramionach terapeutycznych.</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) ≥ 3. stopnia w ramieniu T/T były niedokrwistość (18,8%) i neutropenia (23,3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) raportowano z podobną częstością w obydwu ramionach terapeutycznych - 42,7% w gr. T/T i 41,7% w gr. PLC.</p> <p><b>Wnioski:</b> istnieje ogólna korzyść kliniczna ze stosowania T/T w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka u pacjentów leczonych wcześniej dwiema liniami leczenia systemowego. Wykazano statystycznie istotną korzyść w zakresie OS i PFS terapii T/T w porównaniu z PLC, a profil odnotowanych zdarzeń niepożądanych raportowany w trakcie terapii T/T był możliwy do opanowania.</p>	
<p>Tomita 2020</p> <p>Źródło finansowania: Department of Medical Oncology, The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, SA, Australia</p>	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu chemioterapii systemowej i terapii biologicznej, stosowanych pojedynczo lub w skojarzeniu, na OS i PFS u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka i gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego, u których doszło do progresji lub nawrotu choroby</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> Cochrane CENTRAL, Embase, Medline (do października 2020)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym miejscowo zaawansowanego i niesekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka i gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego, u których nastąpiła progresja choroby.</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> systemowo podawana (pożajelitowo lub doustnie) chemioterapia i terapia biologiczna, pojedynczo lub w skojarzeniu, z lub bez BSC, z inną syste-</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 17 RCT, w tym 8 podwójnie zaślepionych (m.in. RCT TAGS - T/T vs PLC), 6 badań open-label i 3, w których nie wspomniano o zaślepieniu.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> wykazano, że terapia T/T wiązała się z większą redukcją ryzyka zgonu (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85) i ryzyka progresji choroby (HR=0,57; 95%CI: 0,47; 0,69) w porównaniu z PLC. W badaniu TAGS (Shitara 2018) najczęściej zgłaszanymi SAEs były neutropenia (34,0%) i niedokrwistość (19,1%) w ramieniu T/T oraz ból brzucha (8,9%) i ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (8,9%) w ramieniu PLC. Gorączka neutropeniczna ≥ 3. stopnia wystąpiła u 1,8% uczestników otrzymujących T/T.</p> <p>Przyczyną zgonu związanego z leczeniem było zatrzymanie krążenia (n = 1) w ramieniu T/T i toksyczne zapalenie wątroby (n = 1) w ramieniu PLC. W analizie ilościowej uwzględniono 503 uczestników badania TAGS, a SAEs dotyczyły odpowiednio 79,7% i 57,78% osób otrzymujących</p>	<p>11/11 pkt.</p> <p>Przegląd wysokiej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
		<p>mowa podawaną terapią, placebo, BSC lub brakiem leczenia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> OS, PFS, SAEs, TRR, AAEs, QoL</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT nieopublikowane oraz opublikowane w formie pełnotekstowej lub tylko abstraktu</p>	<p>T/T i PLC. Współczynnik ryzyka (RR) wynosił 1,38 (95%CI: 1,20; 1,59), wskazując na częstsze występowanie SAE w ramieniu T/T. TRR wynosił 4,5% i 2,1% odpowiednio dla uczestników otrzymujących T/T i PLC (RR=2,17; 95%CI: 0,63; 7,48), co wskazuje na brak wystarczających dowodów na korzyść TRR wynikającą ze stosowania T/T.</p> <p><b>Wnioski:</b> chemioterapia (T/T) poprawia OS u chorych z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przetykowo-żołądkowego z przerzutami zarówno w drugiej, jak i trzeciej linii leczenia i może być rozważana u chorych w dobrym stanie sprawności.</p>	

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); aGC - zaawansowany rak żołądka (ang. *advanced gastric cancer*); BSC - najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); GEJC - rak połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. *gastroesophageal junction cancer*); GHS - ogólny stan zdrowia (ang. *Global Health Status*); HRQoL - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*); ICIs - inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune checkpoint inhibitors*); mGC - przerzutowy rak żołądka (ang. *metastatic gastric cancer*); ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); pCODR - *pan-Canadian Oncology Drug Review*; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PLC - placebo; RCT - randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); SAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); SLC - chemioterapia ratująca (ang. *salvage chemotherapy*); T/T - triflurydyna/typiracyl; WDAEs - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. *withdrawal due to adverse events*);



Tab. 5 Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR.

Kod badania	Domena skali AMSTAR											Suma /max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Huang 2021	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie**	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie^	8 /11
Pan 2020	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie**	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie^	9 /11
pCODR 2020	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nd.*	Nd.*	Tak	9 /11
Tomita 2020	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	11 /11

\* nie przeprowadzono metaanalizy;

\*\* przedstawiono jedynie wykaz badań włączonych;

^ wskazano jedynie źródła finansowania przeglądu systematycznego;

Nd. - nie dotyczy;

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań triflurydyny/typiracylu w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka potężenia przetykowo-żołądkowego) oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 25.10.2022 roku zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu (T/T) w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka opisane w:

- 3 artykułach z czasopisma recenzowanego - Shitara 2018 (publikacja główna) oraz Taberero 2021 (terapia T/T w 3L) i Taberero 2020 (wyniki dotyczące jakości życia),
- 1 raporcie Europejskiej Agencji Leków (EMA 2019),
- 1 rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT02500043).

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki pochodzą z publikacji pierwotnej Shitara 2018 oraz publikacji Taberero 2021 i Taberero 2020, a jeżeli istniała taka konieczność, dane dodatkowo uzupełniano o wyniki opublikowane w raporcie EMA (EMA 2019) oraz na stronie internetowej clinicaltrials.gov (NCT02500043).

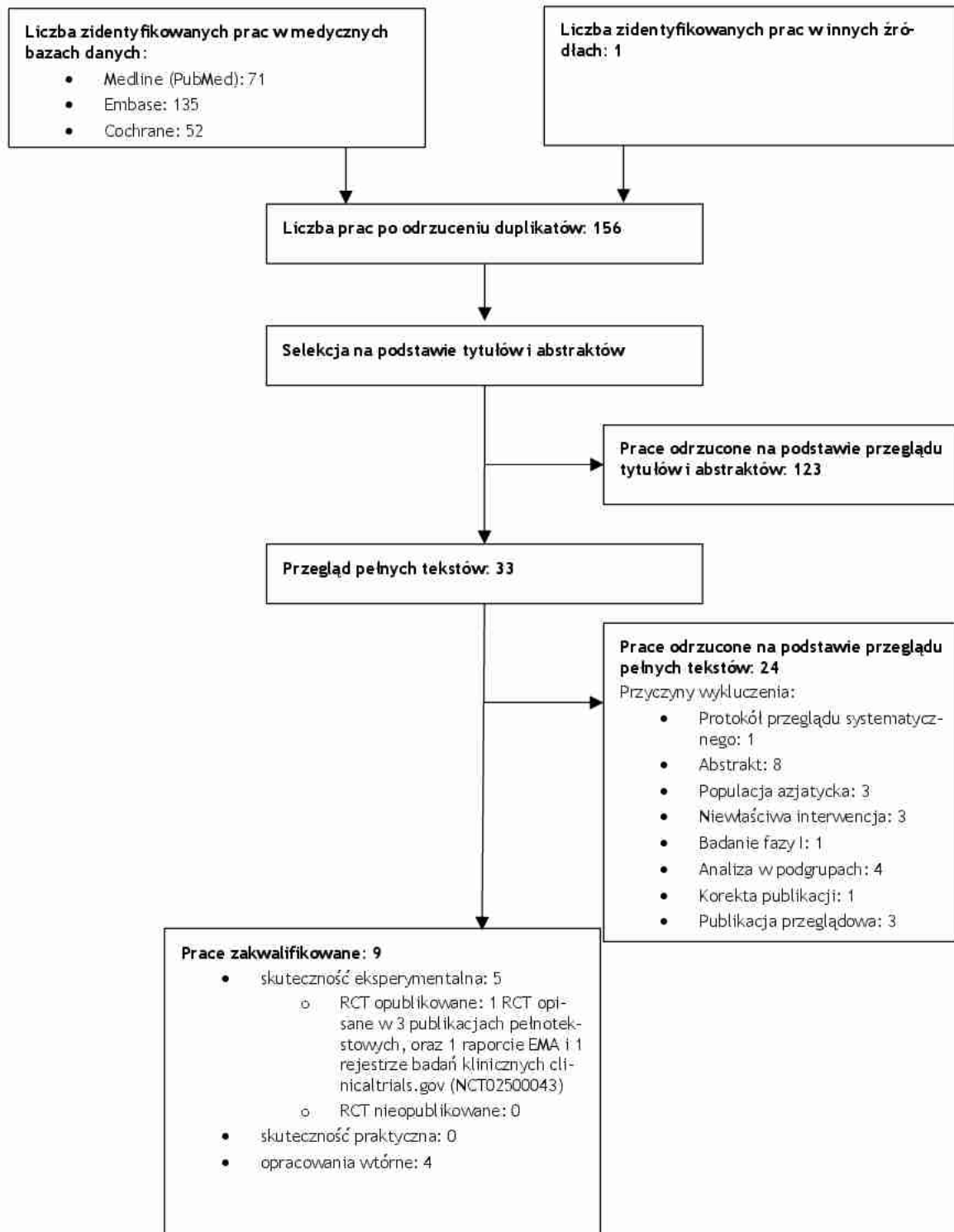
Praca Taberero 2021 to analiza *ad hoc*, która została przeprowadzona w podgrupach pacjentów zakwalifikowanych do badania TAGS. Publikacja została włączona do głównej części opracowania ze względu na cel analizy, którym była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i wpływu na jakość życia (QoL) terapii triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo, stosowanych w zależności od linii leczenia. Populacja pacjentów leczonych T/T w 3L, która została przedstawiona w publikacji Taberero 2021, jest tożsama z populacją wnioskowaną - pacjentów z mGC, którzy byli leczeni dwoma standardowymi schematami leczenia choroby zaawansowanej (tj. leczenie w 3L).

Pośród odrzuconych prac (22) zidentyfikowano badanie EPOC1201 oraz Saif 2021, które odrzucono ze względu na niespełnienie kryteriów kwalifikacji. Badanie EPOC1201 nie zostało włączone do systematycznego przeglądu piśmiennictwa ze względu na analizowaną w badaniu populację, którą stanowili pacjenci pochodzący z Japonii - badanie przeprowadzono w 6 japońskich ośrodkach badawczych (Bando 2016). Badanie Saif 2021 to badanie fazy I, którego celem była analiza profilu farmakokinetycznego i bezpieczeństwa wynikającego ze stosowania triflurydyny/typiracylu u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi i prawidłową czynnością nerek lub różnym stopniem upośledzenia czynności nerek (Saif 2021).

Wśród zidentyfikowanych badań efektywności praktycznej triflurydyny/typiracylu odnaleziono 2 badania, z których żadne nie zostało zakwalifikowane do opracowania ze względu na nieodpowiednią populację, którą stanowili chorzy pochodzący z Japonii (Sakai 2022) i Singapuru (Lam 2020). Nie odnaleziono nieopublikowanych badań triflurydyny/typiracylu z dostępnymi wynikami we wnioskowanej populacji.

Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).



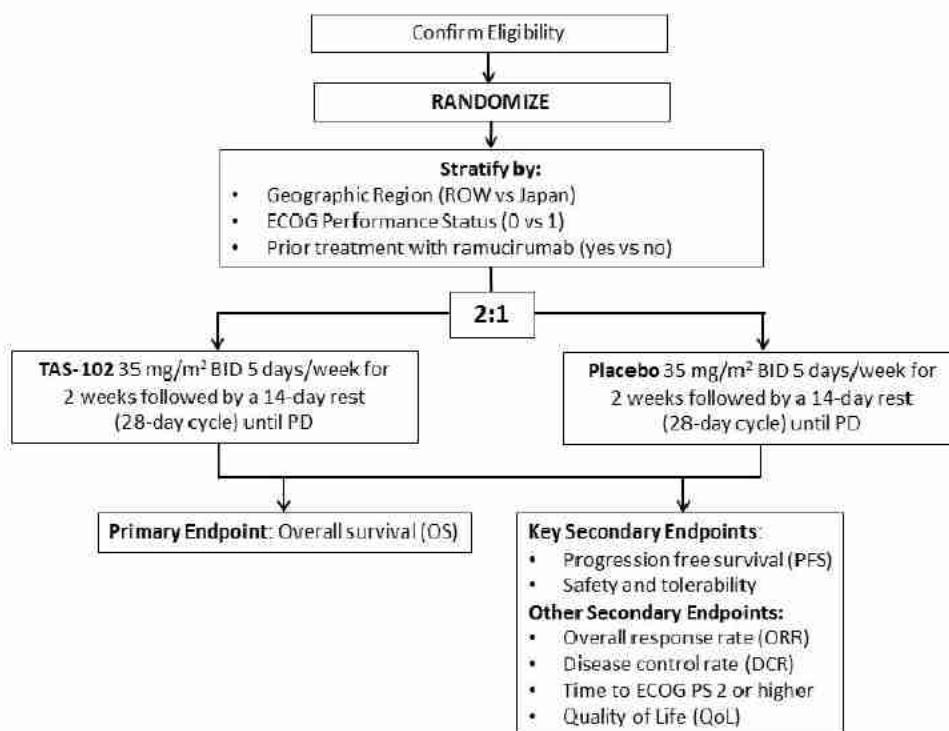
## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Badanie TAGS było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym, w którym porównano skuteczność terapii triflurydyną/typiracylem (T/T) z placebo (PLC), u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego), którzy byli leczeni wcześniej co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego. Badanie przeprowadzono w ośrodkach w Europie (w tym w Polsce), Ameryce Północnej oraz Azji. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie, nieresekcyjnym, przerzutowym gruczolakorakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego) wg klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (wydanie siódme). Łącznie 507 pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 2:1, do grupy otrzymującej T/T lub placebo (Ryc. 2; Shitara 2018).

W badaniu porównano skuteczność triflurydyny/typiracylu stosowanego w dawce 35 mg/m<sup>2</sup> 2x dziennie (N=337) z placebo (N=170), podawanymi w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia (Ryc. 2). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (ang. *best supportive care*, BSC). Minimalna dozwolona do podania dawka T/T wynosiła 20 mg/m<sup>2</sup> (co odpowiada maksymalnie trzem redukcjom dawki o 5 mg/m<sup>2</sup>), a maksymalny dopuszczalny odstęp do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 28 dni. W przypadku wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . (z wyjątkiem nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3., które ustąpiły po zastosowaniu leczenia podtrzymującego), podanie T/T można było opóźnić do czasu ustąpienia działania niepożądanego do stopnia 0. lub 1. (Shitara 2018).

Ryc. 2 Schemat randomizowanego badania klinicznego TAGS (protokół RCT TAGS).



W badaniu TAGS, niezależny komitet monitorujący dane (ang. *Data Monitoring Committee*, DMC) okresowo oceniał zebrane informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Po przeprowadzeniu planowanej analizy pośredniej (ang. *planned interim analysis*), po 220 zdarzeniach komitet zdecydował, że badanie należy kontynuować do wystąpienia docelowej liczby 384 zdarzeń. W grupie T/T, 9 z 11 zgonów prowadzących do przerwania leczenia było spowodowanych progresją choroby (przyczyną pozostałych dwóch zgonów był wstrząs septyczny, który uznano za niezwiązany z leczeniem). Po zakończeniu badania ogólnoustrojowe terapie przeciwnowotworowe otrzymało 83 (25%) z 337 pacjentów w grupie otrzymującej T/T i 45 (26%) ze 170 pacjentów w grupie PLC. Po zakończeniu badania schematy zawierające ramucyrumab zastosowano u 11 (3%) pacjentów w grupie T/T oraz u 4 (2%) pacjentów w grupie PLC (Shitara 2018).

Mediana okresu obserwacji w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*) ogółem wynosiła 10,7 mies. (IQR: 7,4; 15,4). W grupie T/T mediana czasu obserwacji została określona na 10,6 mies., a w grupie PLC na 10,7 mies. Parametry skuteczności terapii oceniano w populacji ITT - wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (N=507). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji AT (ang. *as-treated*), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy w ramach badania przyjęli jakąkolwiek dawkę leku (N=503) (Shitara 2018, EMA 2019).



**Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)**	Metoda badania
TAGS	110 ośrodków w 17 krajach (Europa, w tym Polska, Ameryka Płn., Azja)	507	Mediana: - 10,7 mies. (IQR: 7,4; 15,4) w populacji ITT ogółem; 10,6 mies. w gr. T/T i 10,7 mies. w gr. PLC***	Dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie, nieresekcyjnym, przerzutowym gruczolakorakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego) wg klasyfikacji <i>American Joint Committee on Cancer</i> (wydanie siódme)*, leżeni wcześniej co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego	T/T (35 mg/m <sup>2</sup> 2x dziennie) + BSC w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia	PLC (2x dziennie) + BSC w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia	T/T: 318 (94,4) PLC: 167 (98,2)	RCT, faza 3

BSC - najlepsza dostępna terapia (ang. *best supportive care*); T/T - triflurydyna/typiracyl; IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); PLC - placebo; RCT - badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*);

\* dopuszczalne są zarówno zmiany mierzalne, jak i niemierzalne zgodnie z wersją 1.1 kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST);

\*\* dotyczy populacji ITT - wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

\*\*\* uzupełnione w oparciu o informacje przedstawione w raporcie EMA (EMA 2019);

**Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka – cd.**

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy**	Udział sponsorat
TAGS	IIA	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	ITT, AT, TR	Taiho Oncology, Inc.

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3);

\*\* AT - populacja *as-treated* - populacja ta obejmuje wszystkich pacjentów, którzy przyjęli jakąkolwiek dawkę leku w ramach badania. Populację wykorzystano do analizy bezpieczeństwa. Wszystkie analizy wykorzystujące tę populację są oparte na faktycznie otrzymanym leczeniu; ITT - populacja *intent-to-treat* - ta populacja obejmuje wszystkich pacjentów poddanych randomizacji i jest populacją pierwotną dla wszystkich parametrów skuteczności. Wszystkie analizy z wykorzystaniem tej populacji są oparte na leczeniu przypisanym przez interaktywny system odpowiedzi głosowych (IXRS); TR - populacja *tumor response* - populacja ta obejmuje wszystkich pacjentów w populacji ITT z mierzalną chorobą (co najmniej jedną zmianą docelową) na początku leczenia i co najmniej jedną oceną guza podczas leczenia (z wyjątkiem wczesnej progresji choroby/zgonu związanego z nowotworem). Wszystkie analizy z wykorzystaniem tej populacji są oparte na leczeniu przypisanym przez IXRS;

† uzupełnione w oparciu o dane przedstawione na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) dla numeru badania NCT02500043;



#### 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badanie TAGS było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną. Zaślepienie badaczy i pacjentów przeprowadzono poprawnie - stosowano tabletki o identycznym wyglądzie. Pacjentom, badaczom i personelowi ośrodka badawczego, a także osobom oceniającym wyniki i analizującym dane zebrane w badaniu zaślepiono przydział pacjentów do danej grupy terapeutycznej. Tylko personel kontraktowych organizacji badawczych zajmujących się etykietowaniem i dystrybucją leków oraz działaniami interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (ang. *interactive-voice web-response system*, IXRS) wiedział o przydziale chorych do grupy terapeutycznej. Ocena efektów leczenia dokonywana była przez zaślepiony zespół. **Badanie TAGS charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego.**

Opisową ocenę ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawiono w tabelach Tab. 8 i Tab. 9.

Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
TAGS	Właściwa: randomizacja w stosunku 2:1, przeprowadzona za pomocą metody dynamicznej alokacji ( <i>biased coin</i> ) z interaktywnym głosowym systemem odpowiedzi internetowych (IXRS) i stratyfikacją według regionu (Japonia vs reszta świata), stanu sprawności ECOG (0 vs 1) oraz wcześniejszego leczenia ramucyrumabem (tak vs nie).	Poprawne: randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego głosowego systemu odpowiedzi internetowych. System IXRS przydziela losowo lek badany (triflurydynę/typiracyl lub placebo), przypisując danemu pacjentowi numer zestawu.	Poprawne: pacjentom, badaczom i personelowi ośrodka badawczego, osobom oceniającym wyniki i osobom analizującym dane zaślepiono przydział pacjentów do schematu leczenia - stosowano tabletki o identycznym wyglądzie. Tylko personel kontraktowych organizacji badawczych zajmujących się etykietowaniem i dystrybucją leków oraz działaniami systemu IXRS wiedział o przydziale chorych do grupy.	Opisane i właściwe: ocena efektów leczenia oceniana przez zaślepiony zespół.	Niskie: dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; IXRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive-voice web-response system*);

Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
TAGS	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania TAGS zestawiono w tabeli Tab. 10.

Do badania TAGS włączano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie, nieresekcyjnym gruczolakorakiem żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, określonym zgodnie z wydaniem siódmym klasyfikacji wg *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Kwalifikujący się do badania pacjenci musieli otrzymać wcześniej dwa lub więcej standardowych schematów leczenia zaawansowanej choroby oraz potwierdzić progresję choroby w ciągu 3 mies. od momentu przyjęcia ostatniej dawki ostatnio stosowanej terapii lub nietolerancji na wcześniej stosowane schematy leczenia. Poprzednio stosowane schematy musiały zawierać terapię fluoropirymidyną, związkami platyny oraz taksanem lub irynotekaniem (lub obydwoma). Pacjenci, których guzy były HER2 dodatnie, musieli otrzymać wcześniejszą terapię anti-HER2 (jeśli była dostępna). Leczenie adiuwantowe można było uznać za jeden z wcześniejszych schematów w przypadku zaawansowanej choroby zarówno u pacjentów, którzy otrzymali pooperacyjną chemioterapię adiuwantową/chemioradioterapię, jak i pacjentów, którzy otrzymali przedoperacyjną i pooperacyjną chemioterapię adiuwantową (ten sam schemat podawany zarówno przed, jak i pooperacyjnie).

Z badania wykluczano pacjentów, u których zdiagnozowano inny aktywny nowotwór złośliwy, a także obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Pacjenci nie mogli mieć zaburzeń autoimmunologicznych, przejść zawału mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, ciężkiej/niestabilnej dławicy piersiowej ani objawowej, zastoinowej niewydolności serca klasy III lub IV wg NYHA (*New York Heart Association*).

Tab. 10. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu TAGS.\*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
TAGS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat (<math>\geq 20</math> w Japonii),</li> <li>- potwierdzony histologicznie nieresekcyjny gruczolakorak żołądka z przerzutami, w tym gruczolakorak połączenia przetykowo-żołądkowego, zgodnie z klasyfikacją wg <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC) (wydanie 7),</li> <li>- terapia dwoma lub więcej standardowymi schematami terapii zaawansowanej choroby,</li> <li>- progresja choroby w ciągu 3 mies. od momentu przyjęcia ostatniej dawki ostatnio stosowanej terapii lub brak tolerancji na poprzednio stosowane leczenie,</li> <li>- wcześniejsza terapia fluoropirymidyną, związkami platyny oraz taksanem lub irynotekaniem lub obydwoma,</li> <li>- wcześniejsza terapia anti-HER2 (jeśli była dostępna) wśród pacjentów z guzem HER2 dodatnim,</li> <li>- terapia dwiema lub więcej liniami chemioterapii u pacjentów z nawrotem choroby,</li> <li>- leczenie adiuwantowe uznawano za jeden wcześniejszy schemat w przypadku zaawansowanej choroby u pacjentów, którzy otrzymali pooperacyjną chemioterapię adiuwantową lub chemioradioterapię, i u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii adiuwantowej oraz u pacjentów, którzy otrzymali przedoperacyjną i pooperacyjną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jakikolwiek inny aktywny nowotwór złośliwy,</li> <li>- obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN),</li> <li>- czynne zakażenie,</li> <li>- poważne zaburzenia czynności narządów,</li> <li>- zaburzenia autoimmunologiczne,</li> <li>- w przeszłości przeszczep narządów wymagający leczenia immunosupresyjnego,</li> <li>- zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją,</li> <li>- ciężka/niestabilna dławica piersiowa,</li> <li>- objawowa zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA (<i>New York Heart Association</i>),</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	chemioterapię adiuwantową, i u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii adiuwantowej, leczenie adiuwantowe uznawano za jeden wcześniejszy schemat tylko wtedy, gdy ten sam schemat był podawany zarówno przed, jak i pooperacyjnie, - ocena stanu sprawności 0 lub 1 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG), - parametry laboratoryjne: ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ /L, PLT $\geq 100 \times 10^9$ /L, Hb $\geq 9,0$ g/dL, AST i ALT $\leq 3,0 \times$ górnej granicy normy, całkowita bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN, kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl,	

\* uzupełniono o informacje opisane w protokole badania;

ANC - bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); Hb - hemoglobina (ang. *haemoglobin*); PLT - płytki krwi (ang. *platelets*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

#### 4.2.1.4 Opis populacji

Charakterystykę populacji z przerzutowym rakiem żołądka, włączoną do badania TAGS, przedstawiono w tabelach Tab. 11 oraz Tab. 12.

Mediana wieku pacjentów zakwalifikowanych do badania TAGS wynosiła 64 i 63 lata odpowiednio w grupie T/T i PLC. Do badania włączono ponad 70% mężczyzn. Największy odsetek chorych (80%) stanowili pacjenci pochodzący z Europy. Status sprawności ECOG 0 i ECOG 1 określono odpowiednio u około 38% i 62% pacjentów. U ponad połowy pacjentów (55%) rak żołądka dawał przerzuty do trzech lub większej liczby miejsc. U 71% chorych zakwalifikowanych do badania, pierwotny nowotwór pojawił się w żołądku, a 29% pacjentów rozpoczęło terapię z powodu zdiagnozowanego raka połączenia przetykowo-żołądkowego. Przed włączeniem do badania, dwa i trzy wcześniejsze schematy leczenia przyjmował taki sam odsetek pacjentów (38%).

W tabeli Tab. 13 zestawiono schematy terapii, które były stosowane przez pacjentów przed włączeniem do badania TAGS. Wszyscy chorzy przyjmowali leczenie oparte o związki platyny oraz fluoropirymidynę. Ponad 80% pacjentów przyjmowało taksan (92% w gr. T/T i 87% w gr. PLC). Irynotekan stosowało ponad 50% chorych (54% w gr. T/T i 58% w gr. PLC). Najmniej pacjentów przyjmowało immunoterapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1 - łącznie około 6%.

W tabeli Tab. 14 zestawiono przyczyny przerwania leczenia w badaniu TAGS w populacji ITT. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie w badaniu w grupie T/T i PLC wyniósł odpowiednio 94% oraz 98%. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii była progresja choroby - 73% i 85% odpowiednio w gr. T/T i gr. PLC.

Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania TAGS.

Badanie	Grupa (N)	Wiek		Płeć męska, n (%)	Pochodzenie			Stan sprawności		Liczba miejsc przerzutów	
		lata, mediana (IQR)	≥ 65 lat, n (%)		Europa, n (%)	USA, n (%)	Japonia, n (%)	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	1-2, n (%)	≥3, n (%)
TAGS	Triflurydyna/typiracyl (N=337)	64 (56-70)	154 (46)	252 (75)	270 (80)	21 (6)	46 (14)	123 (36)	214 (64)	155 (46)	182 (54)
	Placebo (N=170)	63 (56-69)	74 (44)	117 (69)	138 (81)	5 (3)	27 (16)	68 (40)	102 (60)	72 (42)	98 (58)

Tab. 12 Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania TAGS - cd.

Badanie	Grupa (N)	Miejsce pierwotne nowotworu			Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii			Status HER2*		Zmiany wg RECIST	Przerzuty do otrzewnej
		żołądek, n (%)	GEJ, n (%)	obydwa	2, n (%)	3, n (%)	≥ 4, n (%)	+, n (%)	-, n (%)	mierzalne, n (%)	TAK, n (%)
TAGS	Triflurydyna/typiracyl (N=337)	239 (71)	98 (29)	0	126 (37)	134 (40)	77 (23)	67 (20)	207 (61)	306 (91)	87 (26)
	Placebo (N=170)	121 (71)	47 (28)	2 (1)	64 (38)	60 (35)	46 (27)	27 (16)	106 (62)	150 (88)	53 (31)

\* status HER2: + nadekspresja receptora HER2, - brak nadekspresji receptora HER2;

GEJ - połączenie przełykowo-żołądkowe (ang. *gastroesophageal junction*);

Tab. 13 Wcześniejsze schematy terapii stosowane przez pacjentów włączonych do badania TAGS.

Terapia	Triflurydyna/typiracyl (N=337)	Placebo (N=170)
Platyna, n (%)	337 (100)	170 (100)
Fluoropirymidyna, n (%)	336 (>99*)	170 (100)
Taksan, n (%)†	311 (92)	148 (87)
Irynotekan, n (%)†	183 (54)	98 (58)
Ramucyrumab, n (%)	114 (34)	55 (32)
Terapia anti-HER2, n (%)	60 (18)	24 (14)
Immunoterapia (anty-PD-1 lub anty-PD-L1), n (%)	25 (7)	7 (4)
Inne, n (%)	77 (23)	41 (24)

\* jeden pacjent nie otrzymał fluoropirymidyny;

† wszyscy pacjenci otrzymywali irynotekan lub taksan, lub oba te leki;

Tab. 14. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu TAGS.\*

Parametr	Triflurydyna/typiracyl (N=337)	Placebo (N=170)
Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)	318 (94,4)	165 (98,2)
<b>Przyczyny przerwania leczenia w badaniu, n (%)</b>		
Progresja choroby	246 (73,0)	145 (85,3)
Zdarzenia niepożądane	33 (9,8)	11 (6,5)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	14 (4,2)	6 (3,5)
Zgon	12 (3,6)	2 (1,2)
Decyzja lekarza	11 (3,3)	3 (1,8)
Naruszenie protokołu	2 (0,6)	n.d.

\* dotyczy populacji ITT;

n.d. - nie dotyczy;

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu TAGS przedstawiono w tabeli Tab. 15.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu TAGS było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wymieniono przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz bezpieczeństwo i tolerancję na stosowane leczenie.

Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych analizowano obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR). ORR definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach pozostałych drugorzędowych punktów końcowych oceniano także wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL).

DCR definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą, częściową odpowiedzią na leczenie lub stabilną chorobą. Pogorszenie stanu sprawności wyrażano jako czas od randomizacji do pierwszego dnia, w którym odnotowano wynik 2 lub wyższy w skali ECOG.



Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
TAGS	- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> , OS),	<p><b>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>- bezpieczeństwo terapii,</li> <li>- tolerancja na leczenie.</li> </ul> <p><b>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR),</li> <li>- wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR),</li> <li>- czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>),</li> <li>- jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL).</li> </ul>

## 4.3 Analiza skuteczności

### 4.3.1 Skuteczność triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki z badania TAGS dotyczące skuteczności triflurydyny/typiracylu (T/T) w porównaniu z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem potężenia przetykowo-żołądkowego), leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego (tj. leczenie 3L+). Badanie skuteczności przeprowadzono w populacji ITT - wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (N=507), leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami chemioterapii. Mediana okresu obserwacji w ogólnej populacji wynosiła 10,7 mies. (IQR: 7,4; 15,4). W grupie triflurydyny/typiracylu mediana czasu obserwacji została określona na 10,6 mies., a w grupie placebo na 10,7 mies.

Równolegle przedstawiono wyniki pochodzące z analizy *ad hoc* przeprowadzonej w podgrupach badania TAGS, dotyczące porównania T/T z PLC stosowanych w 3L. Spośród 507 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu TAGS, 190 z nich otrzymywało dwie wcześniejsze linie leczenia, tj. podgrupa 3L (126 chorych w ramieniu T/T i 64 chorych w ramieniu PLC) (Taberbero 2021).

#### 4.3.1.1 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) było pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu TAGS, zdefiniowanym jako czas od momentu randomizacji do śmierci pacjenta.

W Tab. 16 i na Ryc. 3 przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT badania TAGS. Wśród pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami chemioterapii, wystąpiły 244 zgony w grupie triflurydyny/typiracylu (72,4%) oraz 140 (82,4%) w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 5,7 miesiąca (95%CI: 4,8; 6,2) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,6 miesiąca (95%CI: 3,1; 4,1) w grupie placebo. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 31% w grupie triflurydyny/typiracylu w porównaniu z grupą leczoną placebo (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85; p<0,001).

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma schematami, 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 ( $\Delta OS = 3,6$  mies.,  $\Delta OS = 112,5\%$ ). W 3L, terapia triflurydyną/typiracylem, w porównaniu z grupą leczoną placebo, wiązała się z redukcją ryzyka zgonu równą 32% (HR=0,68; 95%CI: 0,47; 0,97; Tab. 17; Ryc. 4).

W ciągu 12 miesięcy trwania terapii, w populacji ITT, 31 (21%) pacjentów w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 10 (13%) pacjentów w grupie placebo pozostało przy życiu (Ryc. 3). Po upływie mediany czasu obserwacji wynoszącej 10,7 miesiąca, 244 (72%) z 337 pacjentów w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl zmarło, w porównaniu ze 140 (82%) ze 170 pacjentów w grupie placebo.

Wyniki przeżycia całkowitego były zgodne w większości analizowanych subpopulacji, z wyjątkiem przeżycia całkowitego w populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni taksanem (HR=1,14; 95%CI: 0,55; 2,35). Zarówno liczba zdarzeń jak i wielkość grupy chorych nieleczonych wcześniej taksanem była niewielka (33/48), wobec czego powyższy wynik należy interpretować z ostrożnością.

Przeżycie całkowite w subpopulacjach pacjentów ze względu na stan sprawności wg ECOG ( $p < 0,0001$ ), wiek ( $p = 0,00041$ ), liczbę miejsc przerzutów ( $p = 0,0014$ ) oraz status HER2 ( $p = 0,016$ ), wskazywało na przewagę triflurydyny/typiracylu względem placebo, a uzyskane wyniki były istotne statystycznie. Wartości  $p_{\text{interakcji}} > 0,05$  wskazują, że efekt leczenia triflurydyną/typiracylem w zakresie OS nie różnił się istotnie pomiędzy subpopulacjami w zależności od pierwotnej charakterystyki pacjentów.

**Tab. 16 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo w populacji ITT: przeżycie całkowite (OS).**

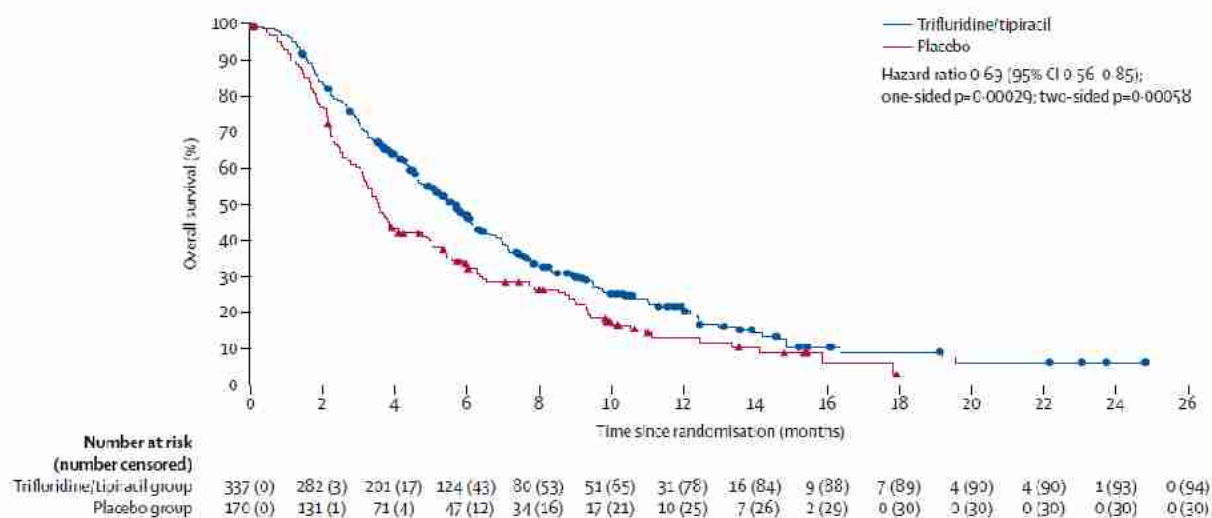
Parametr	TAGS	
	T/T (N=337)	PLC (N=170)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	10,7 (7,4; 15,4)	
zgon, n/N (%)	244/337 (72,4)	140/170 (82,4)
mediana OS (95% CI), m-ce	5,7 (4,8; 6,2)	3,6 (3,1; 4,1)
$\Delta OS$ , m-ce	2,1	
$\Delta OS$ , %	58,3	
12-mies. OS, % pacjentów	20,9	12,9
HR (95% CI) p-value	<b>0,69 (0,56; 0,85), <math>p &lt; 0,001^*</math></b>	

\* one-sided  $p = 0,00029$ ; two-sided  $p = 0,00058$ ;

\*\* dane odczytane z wykresu Kaplan-Meier;

IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); ITT - populacja ITT (ang. *intention-to-treat*); PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;



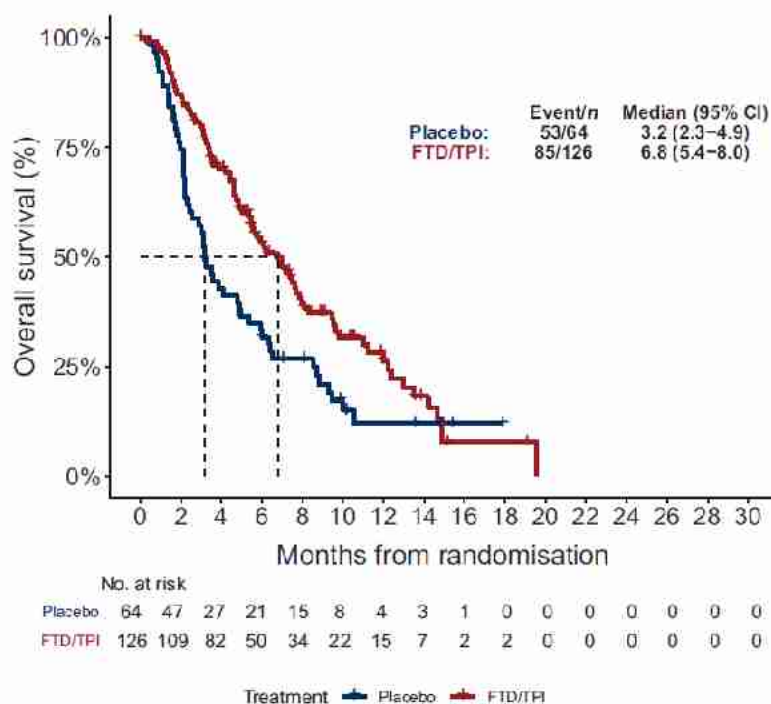
**Ryc. 3 Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w badaniu TAGS (Shitara 2018).****Tab. 17 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo, stosowanych w trzeciej linii leczenia: przeżycie całkowite (OS).**

Parametr	3L	
	T/T (N=126)	PLC (N=64)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	10,7 (7,4; 15,4)	
zgony, n/N (%)	85/126 (67,5)	53/64 (82,8)
mediana OS (95%CI), m-ce	6,8 (5,4; 8,0)	3,2 (2,3; 4,9)
Δ OS, m-ce	3,6	
Δ OS, %	112,5	
12-mies. OS, % pacjentów*	28,5	12,7
HR (95% CI), p-value	<b>0,68 (0,47; 0,97), p=0,0318</b>	

\* dane odczytane z wykresu Kaplan-Meier;

3L - trzecia linia leczenia; IQR - rozstęp międzykwartylny (ang. *interquartile range*); PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;

**Ryc. 4 Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji leczonej triflurydyną/typiracylem w trzeciej linii leczenia w badaniu TAGS (Taberero 2021).**



#### 4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) było predefiniowanym, kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu TAGS. PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do ocenionej przez badacza radiologicznej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W Tab. 18 i na Ryc. 5 przedstawiono wyniki analizy PFS. Wśród pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, progresję choroby lub zgon odnotowano u 85,2% pacjentów w gr. triflurydyny/typiracylu i 91,8% w gr. placebo. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 2,0 miesiące (95%CI: 1,9; 2,3) w grupie triflurydyny/typiracylu i 1,8 miesiąca (95%CI: 1,7; 1,9) w grupie placebo. Mediana PFS była o 0,2 miesiąca dłuższa w grupie triflurydyny/typiracylu. Ze względu na specyficzny przebieg oszacowań Kaplana-Meiera wynikający z pierwszej przeprowadzonej w trakcie leczenia oceny guza, która miała miejsce około 8 tygodni (1,9 miesiąca) po rozpoczęciu leczenia, różnica w oszacowanych medianach PFS nie odzwierciedla w prawidłowy sposób efektu leczenia. Analiza pełnego rozkładu przeżycia (model Coxa) wskazuje, że leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 43% w porównaniu z leczeniem placebo (HR=0,57; 95%CI: 0,47; 0,70;  $p<0,001$ ).

W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma schematami, tj. leczenie 3L, terapia triflurydyną/typiracylem wiązała się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu równą 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77). Wśród pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka leczonych w 3L, progresję choroby lub zgon odnotowano u 82,5% pacjentów w gr. triflurydyny/typiracylu i 90,6% w gr. placebo (Tab. 19; Ryc. 6).

W populacji ITT, w ciągu 6 miesięcy zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby odnotowano u 37 (15%) pacjentów w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 8 (6%) w grupie otrzymującej placebo (Ryc. 5). W momencie odcięcia danych u 287 (85%) z 337 pacjentów w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i u 156 (92%) ze 170 pacjentów w grupie placebo doszło do progresji choroby lub nastąpił zgon.

Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby były zgodne we wszystkich subpopulacjach testowanych w badaniu TAGS i wskazywały na przewagę triflurydyny/typiracylu względem placebo.

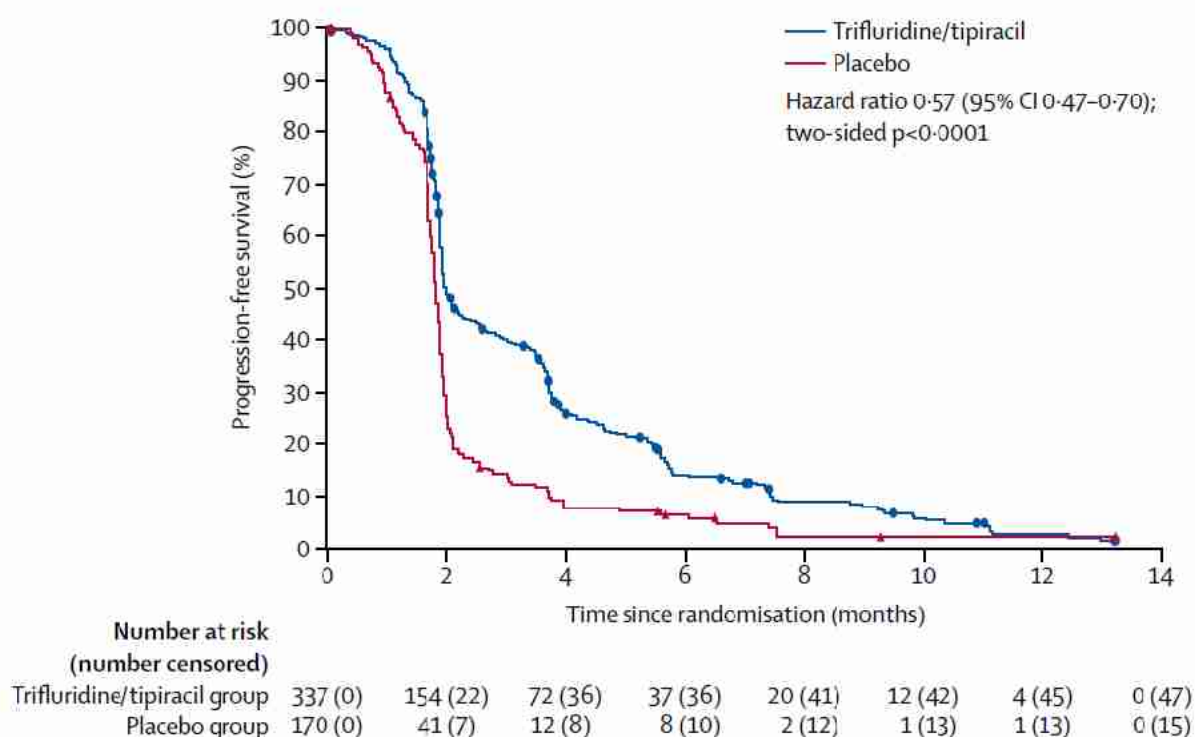
**Tab. 18 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo w populacji ITT: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).**

Parametr	TAGS	
	T/T (N=337)	PLC (N=170)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	10,7 (7,4; 15,4)	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	287/337 (85,2)	156/170 (91,8)
Mediana PFS (95% CI), m-ce	2,0 (1,9; 2,3)	1,8 (1,7; 1,9)
Δ PFS, m-ce	0,2	
Δ PFS, %	11,1	
3-mies. PFS, % pacjentów**	40,1	13,4
HR (95% CI) p-value	0,57 (0,47; 0,70), p<0,001*	

\* two-sided p<0.0001;

IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); ITT - populacja ITT (ang. *intention-to-treat*); PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;

**Ryc. 5 Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w badaniu TAGS (Shitara 2018).**

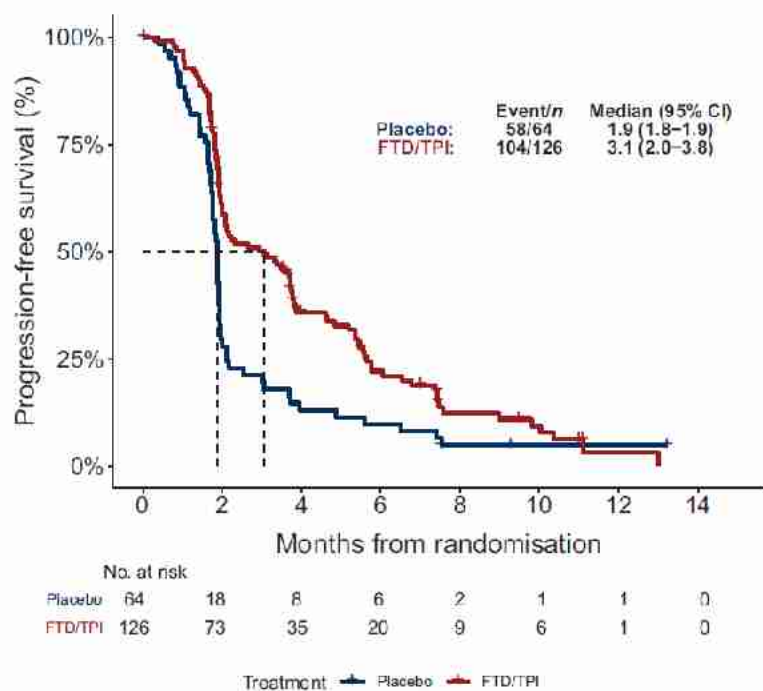




**Tab. 19** Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo, stosowanych w trzeciej linii leczenia: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Parametr	3L	
	T/T (N=126)	PLC (N=64)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	10,7 (7,4; 15,4)	
zgon, n/N (%)	104/126 (82,5)	58/64 (90,6)
mediana PFS (95%CI), m-ce	3,1	1,9
Δ PFS, m-ce	1,2	
Δ PFS, %	63,2	
3-mies. PFS, % pacjentów*	49,7	21,1
HR (95% CI), p-value	<b>0,54 (0,38; 0,77), p=0,0004</b>	

\* dane odczytane z wykresu Kaplan-Meier;

3L - trzecia linia leczenia; IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;**Ryc. 6** Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji leczonej triflurydyną/typiracylem w trzeciej linii leczenia w badaniu TAGS (Taberno 2021).

#### 4.3.1.3 Pogorszenie stanu sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

Do oceny postępu choroby i jej wpływu na codzienne czynności życiowe uczestników użyto skali ECOG. Zakres skali wynosi od 0 do 5, gdzie 0 oznacza normalną aktywność, a 5 - zgon. Czas do ostatecznego pogorszenia wyniku w skali sprawności ECOG w stosunku do stanu wyjściowego definiowano jako zmianę z 0, 1 na  $\geq 2$  lub z 2 na  $\geq 3$ .

Czas do pogorszenia stanu sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) był analizowany wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych. Pogorszenie stanu sprawności wg ECOG odnotowano u 78,3% pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem i 85,3% chorych otrzymujących placebo (Tab. 20). Mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności do wyniku równego 2 lub więcej w skali sprawności wg ECOG była dłuższa w grupie



triflurydyny/typiracylu niż w grupie placebo (4,3 miesiące vs 2,3 miesiące). Leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka pogorszenia stanu sprawności wg ECOG o 31% w porównaniu z placebo (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85; p<0,001; Ryc. 7).

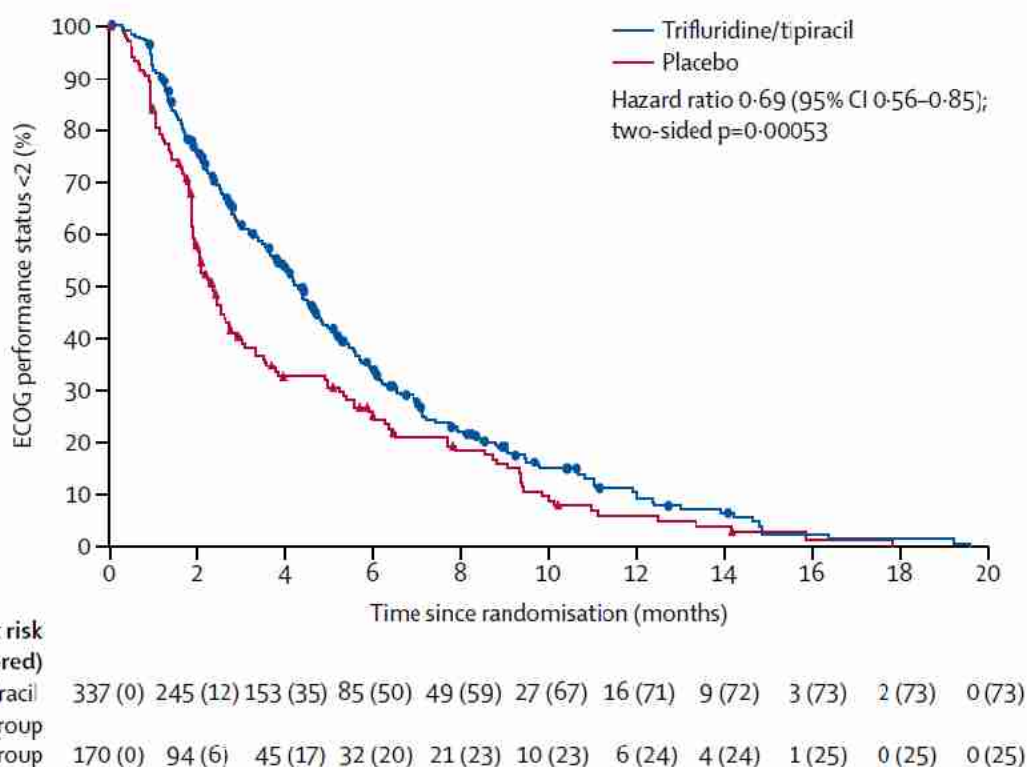
W grupie pacjentów leczonych wcześniej dwoma schematami, tj. leczenie 3L, **wykazano ponad dwukrotne wydłużenie mediany** czasu do pogorszenia stanu sprawności do wyniku równego 2 lub więcej w skali sprawności wg ECOG **vs placebo** - mediana czasu wynosiła 4,8 miesiąca w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 2,0 miesiąca w grupie placebo ( $\Delta$  czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG PS  $\geq 2$  = 2,8 mies.,  $\Delta$  czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG PS  $\geq 2$  = 140%). 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; Tab. 21).

**Tab. 20 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo w populacji ITT w badaniu TAGS: pogorszenie stanu sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).**

Parametr	TAGS	
	T/T (N=337)	PLC (N=170)
Pogorszenie stanu sprawności wg ECOG, n/N (%)	264/337 (78,3)	145/170 (85,3)
Obserwowana mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG PS $\geq 2$ (95% CI), m-ce	4,3 (3,7; 4,7)	2,3 (2,0; 2,8)
$\Delta$ czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG PS $\geq 2$ , m-ce	2,0	
$\Delta$ czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG PS $\geq 2$ , %	87,0	
HR (95% CI) p-value	<b>0,69 (0,56; 0,85), p&lt;0,001*</b>	

\* two-sided p=0,00053;

PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;

**Ryc. 7 Analiza pogorszenia stanu sprawności według ECOG w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w badaniu TAGS (Shitara 2018).****Tab. 21 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo, stosowanych w trzeciej linii leczenia: pogorszenie stanu sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).**

Parametr	3L	
	T/T (N=126)	PLC (N=64)
Obserwowana mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG PS $\geq 2$ (95% CI), m-ce	4,8	2,0
$\Delta$ czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG PS $\geq 2$ , m-ce	2,8	
$\Delta$ czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG PS $\geq 2$ , %	140	
HR (95% CI) p-value	<b>0,60 (0,42; 0,86), p=0,0049</b>	

\* dane odczytane z wykresu Kaplan-Meier;

3L - trzecia linia leczenia; IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;

#### 4.3.1.4 Odpowiedź na leczenie

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) była analizowana wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych. Odpowiedź na leczenie oceniono w badaniu TAGS w populacji TR (ang. *tumor response*), tj. u wszystkich pacjentów w populacji objętej badaniem z mierzalną chorobą (co najmniej jedną zmianą docelową), którzy przeszli co najmniej jedną ocenę guza podczas leczenia (z wyjątkiem wczesnej progresji choroby lub zgonu związanego z nowotworem).



Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) określono jako odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą, częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby.

TR uzyskano u 290 (86%) z 337 pacjentów w grupie triflurydyny/typiracylu i u 145 (85%) ze 170 pacjentów w grupie placebo.

Stabilizację choroby (SD) oraz kontrolę choroby (DCR) stwierdzano istotnie częściej w grupie otrzymujących triflurydynę/typiracyl w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=3,19; 95%CI: 2,03; 5,04; p<0,001 oraz RR=3,05; 95%CI: 2,01; 4,62; p<0,001). Progresja choroby (PD) występowała istotnie rzadziej w gr. triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (RR=0,67; 95%CI: 0,55; 0,80; p<0,001).

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) oraz częściową odpowiedź na leczenie (PR) stwierdzono u ponad 4% pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem (odpowiednio 4,5%, 4,1%) w porównaniu do 2,1% pacjentów przyjmujących placebo. Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano u 0,3% chorych w gr. triflurydyny/typiracylu. W gr. placebo nie odnotowano CR. Dla opisanych punktów końcowych nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami, jednak odnotowano numeryczną przewagę T/T nad PLC w każdym z wymienionych punktów końcowych. Raportowana odpowiedź na leczenie stanowiła w badaniu TAGS inne drugorzędowe punkty końcowe. Pomimo iż odsetek pacjentów, u których odnotowano całkowitą/częściową odpowiedź na leczenie jest niski, stabilizacja choroby (SD) jest klinicznie istotnym punktem końcowym we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. chorych z szybko postępującą chorobą (Tab. 22).

**Tab. 22 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST.\***

Punkt końcowy	T/T			PLC			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	13	290	4,5	3	145	2,1	2,17 (0,63; 7,48) p=0,221	-
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	1	290	0,3	0	145	0,0	1,51 (0,06; 36,72) p=0,802	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12	290	4,1	3	145	2,1	2,00 (0,57; 6,98) p=0,277	-
Stabilizacja choroby (SD)	115	290	39,7	18	145	12,4	<b>3,19 (2,03; 5,04) p&lt;0,001</b>	<b>0,27 (0,19; 0,35) p&lt;0,001</b>
Progresja choroby (PD)	120	290	41,4	90	145	62,1	<b>0,67 (0,55; 0,80) p&lt;0,001</b>	<b>-0,21 (-0,30; -0,11) p&lt;0,001</b>
Kontrola choroby (DCR)	128	290	44,1	21	145	14,5	<b>3,05 (2,01; 4,62) p&lt;0,001</b>	<b>0,30 (0,22; 0,38) p&lt;0,001</b>

\* dane dotyczące CR, PR, SD i PD pochodzą z raportu EMA 2019;

PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;



### 4.3.2 Jakość życia

W badaniu TAGS, jakość życia pacjentów stanowiła predefiniowany, drugorzędowy punkt końcowy. Analizy przeprowadzono u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy wypełnili co najmniej jeden kwestionariusz EORTC QLQ-C30 lub QLQ-STO22 na początku i po zakończeniu badania. Do oceny QoL wykorzystano dwa kwestionariusze - *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz *EORTC Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer Module* (EORTC QLQ-STO22).

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 opracowano w celu oceny QoL u szerokiej grupy pacjentów z chorobą nowotworową. Kwestionariusz obejmuje skalę globalnego stanu zdrowia (Global Health Status, GHS), pięć skal funkcjonalnych (fizyczna, roli, poznawcza, emocjonalna i społeczna), trzy skale objawów (zmęczenie, ból i nudności lub wymioty) oraz sześć pojedynczych pozycji oceniających dodatkowe objawy często zgłaszane przez pacjentów z chorobą nowotworową (duszność, utrata apetytu, bezsenność, zaparcia, biegunka) i postrzegane finansowe skutki choroby. Pytania specyficzne dla raka żołądka w kwestionariuszu EORTC QLQ-STO22 obejmują cztery jednopodstawowe podskale (suchość w ustach, obraz ciała, wypadanie włosów i problemy ze smakiem) oraz pięć podskal wielopodstawowych (dysfagia, ograniczenia dietetyczne, ból, objawy ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego i problemy emocjonalne) (Taberner 2020).

Dane dotyczące QoL zbierano na 1-7 dni przed randomizacją (stan wyjściowy) - przed rozpoczęciem leczenia w 1. dniu każdego cyklu (począwszy od cyklu 2) oraz podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa (jeśli nie przeprowadzono jej w ciągu ostatnich 4 tygodni). Głównymi wstępnie określonymi wynikami dotyczącymi QoL były średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych oraz czas do pogorszenia QoL (Taberner 2020).

#### 4.3.2.1 Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22

Dane początkowe dotyczące jakości życia były dostępne dla 332 (98,5%) pacjentów w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 164 (96,5%) chorych w grupie otrzymującej placebo. Zarówno w przypadku triflurydyny/typiracylu, jak i placebo, średni wyjściowy wynik w kwestionariuszu QLQ-C30 GHS wynosił 58,4 (SD=20,2 dla triflurydyny/typiracylu i SD=19,7 dla placebo). W zakresie skal dotyczących funkcjonowania, wyjściowe wyniki wskazywały na umiarkowany lub wysoki poziom funkcjonowania pacjentów - średnie wyjściowe wyniki były podobne między grupami i wahały się od 75,9 dla funkcjonowania roli do 85,1 dla funkcjonowania poznawczego w grupie triflurydyny/typiracylu i od 77,1 dla funkcjonowania roli do 86,7 dla funkcjonowania poznawczego w grupie placebo (Taberner 2020).

Średnia zmiana GHS o  $\geq 10$  punktów względem stanu początkowego wskazuje na istotną klinicznie poprawę, a spadek o  $\leq 10$  punktów wskazuje na istotne klinicznie pogorszenie (Taberner 2020). W trakcie leczenia w obu ramionach terapeutycznych odnotowano pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (GHS) względem poziomu wyjściowego, jednak nie raportowano istotnych klinicznie zmian ( $\geq 10$  punktów) w średnich wynikach osiągniętych w kwestionariuszu QLQ-C30 GHS (Tab. 23, Ryc. 8).

W grupie pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem odnotowano pogorszenie jakości życia względem poziomu wyjściowego zarówno w domenie funkcjonowania, jak i objawów

kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Raportowane zmiany nie były jednak zmianami klinicznie istotnymi ( $\geq 10$  punktów) w średnich wynikach osiąganych w kwestionariuszu QLQ-C30 (Ryc. 9 a,b).

Poprawa QoL wśród pacjentów otrzymujących triflurydynę/typiracyl została odnotowana w kwestionariuszu QLQ-STO22 dotyczącym raka żołądka. Poprawę QoL raportowano w domenie dotyczącej dysfagii, ograniczeń dietetycznych, bólu, objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz suchości w ustach i problemów ze smakiem (Ryc. 9 c). Jakość życia pacjentów leczonych T/T w badaniu TAGS została utrzymana, a także zaobserwowano tendencję wskazującą na zmniejszenie ryzyka pogorszenia QoL w porównaniu z placebo.

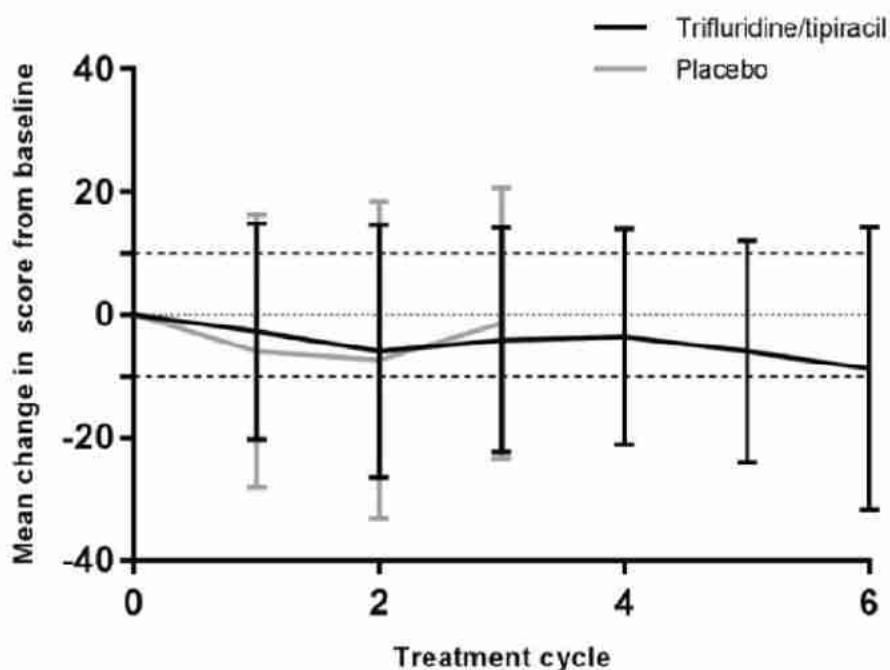
Tab. 23 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia (GHS).\*

Cykl leczenia	T/T			PLC			MD (95% CI), p-value
	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	N	
1 cykl	-2,7	17,56	279	-5,9	22,20	127	3,2 (-1,18; 7,58) p=0,153
2 cykl	-5,9	20,51	187	-7,3	25,80	58	1,4 (-5,86; 8,66) p=0,706
3 cykl	-4,1	18,26	121	-1,4	22,00	23	-2,7 (-12,26; 6,86) p=0,581

\* uzupełniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov (NCT02500043);

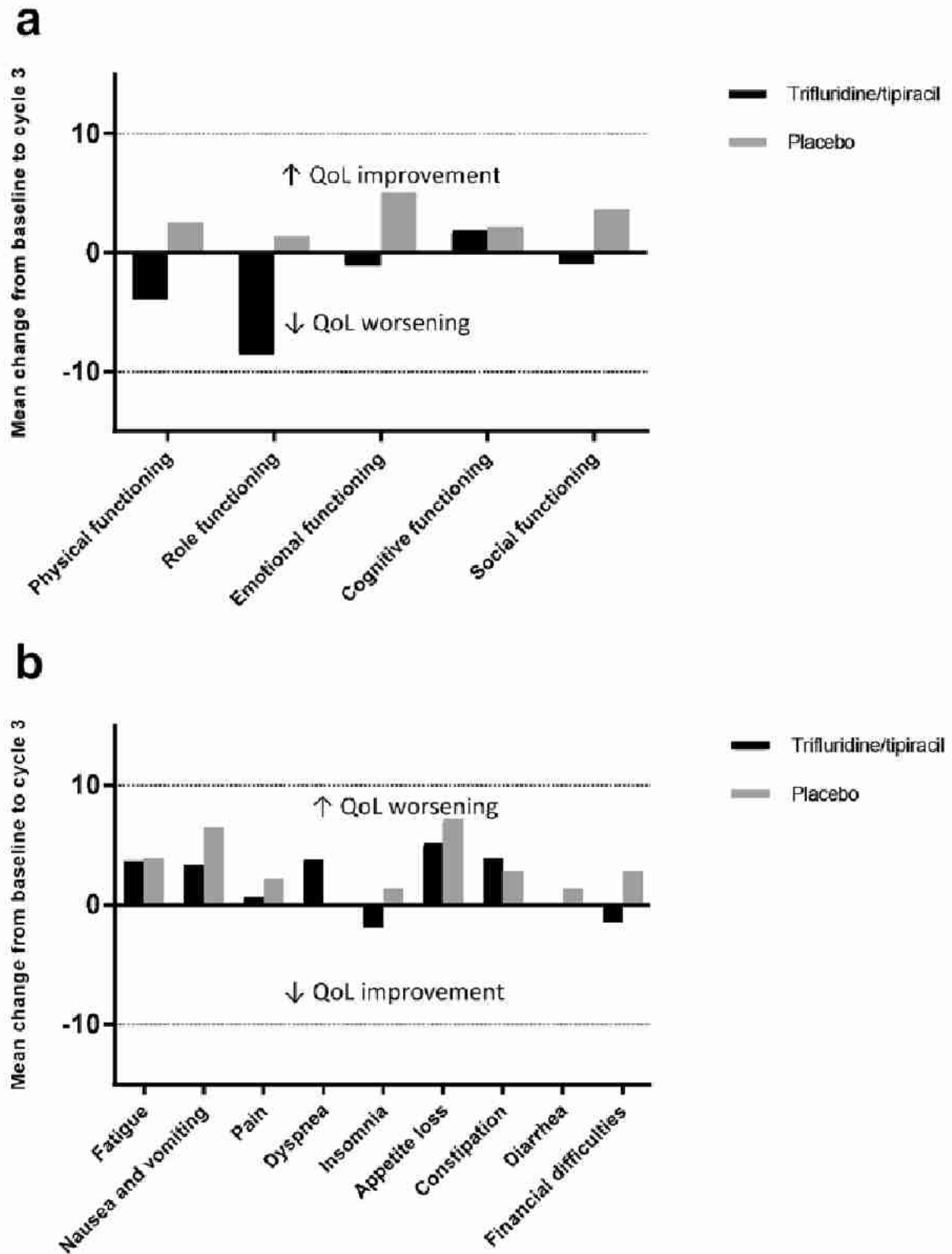
MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;

Ryc. 8 Zmiana ogólnego stanu zdrowia (GHS) w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 (Taberbero 2020).

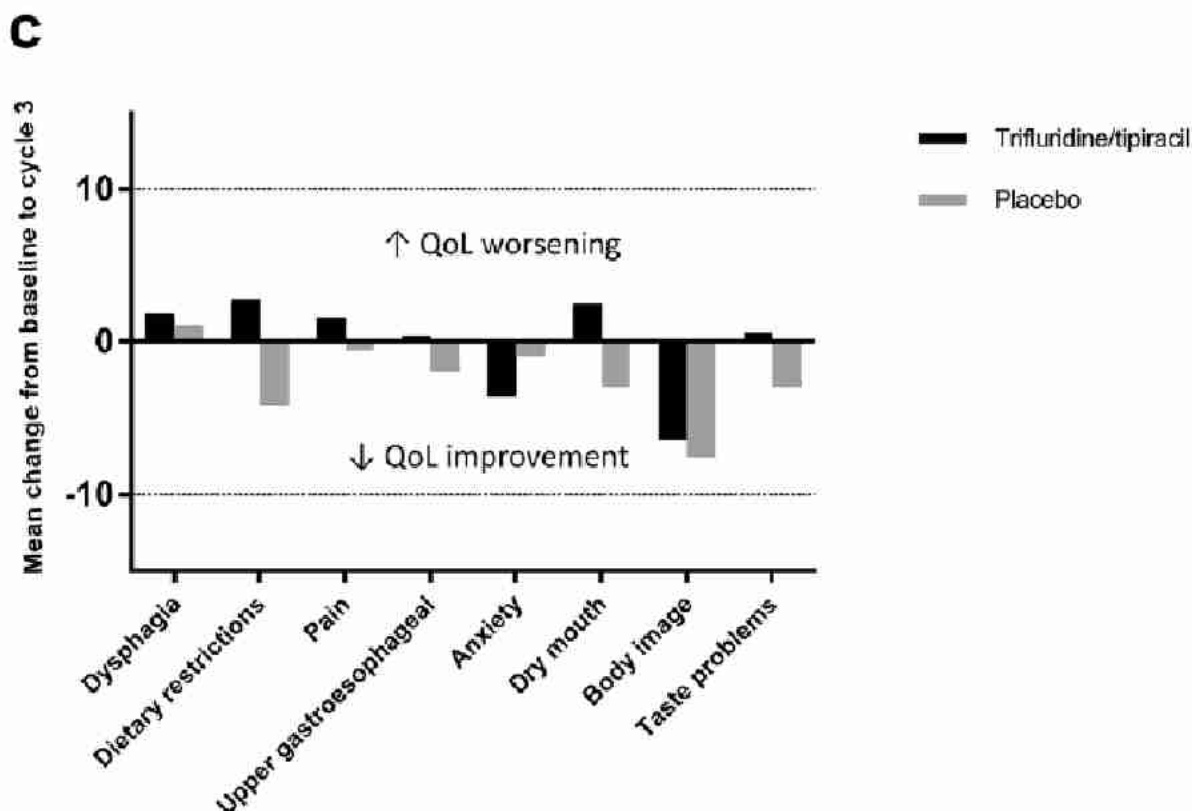


Wyniki uznawano za ważne dla analizy tylko wtedy, gdy  $\geq 10\%$  pierwotnej populacji pacjentów wypełniło kwestionariusze - odpowiadało to 3 cyklom leczenia w gr. placebo i 6 cyklom leczenia w gr. triflurydyny/typiracylu. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosząca  $\geq 10$  punktów jest uznawana za istotną klinicznie.

Ryc. 9 Zmiana wartości osiąganych w domenie funkcjonowania (a) i objawów (b) w kwestionariuszu QLQ-C30 oraz module dotyczącym raka żołądka (c) kwestionariusza QLQ-STO22 (Taberno 2020).







#### 4.3.2.2 Czas do pogorszenia jakości życia

W analizie głównej, mediana czasu do pogorszenia o  $\geq 5$  punktów w kwestionariuszu QLQ-C30 GHS wynosiła 2,6 miesiąca w grupie triflurydyny/typiracylu i 2,3 miesiąca w grupie placebo (Tab. 24). Wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem nie odnotowano istotnego statystycznie ryzyka pogorszenia ogólnego stanu zdrowia (GHS) mierzonego kwestionariuszem QLQ-C30.

W analizie wrażliwości, w której uwzględniono progresję choroby lub zgon jako zdarzenie, mediana czasu do pogorszenia wyniku w QLQ-C30 GHS wynosiła 2,11 miesiąca dla triflurydyny/typiracylu w porównaniu z 1,88 miesiąca dla placebo. Istotna statystycznie redukcja ryzyka pogorszenia ogólnego stanu zdrowia (GHS) wyniosła 35% w grupie triflurydyny w porównaniu z placebo (HR=0,65; 95%CI: 0,52-0,81;  $p < 0,05$ ; Tab. 24).

W analizie wrażliwości uwzględniającej zgon jako zdarzenie, ryzyko pogorszenia (o  $\geq 10$  punktów) wyniku w skali QLQ-C30 GHS było mniejsze w przypadku stosowania triflurydyny/typiracylu niż placebo (HR=0,92; 95%CI: 0,74; 1,16) lecz nie było istotne statystycznie. Mediana czasu do wystąpienia pogorszenia (o  $\geq 10$  punktów) w skali QLQ-C30 GHS wynosiła 3,19 miesiąca w przypadku triflurydyny/typiracylu i 2,27 miesiąca w przypadku placebo.

W badaniu TAGS, wśród pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem, QoL została utrzymana. Pomimo braku istotności statystycznej, oszacowania numeryczne powyższych analiz wskazują na przewagę T/T w porównaniu z placebo w zakresie czasu do pogorszenia jakości życia.

**Tab. 24 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (GHS) mierzone kwestionariuszem QLQ-C30.**

Parametr	TAGS	
	T/T (N=337)	PLC (N=170)
<b>Mediana czasu do pogorszenia wyniku w kwestionariuszu QLQ-C30 GHS</b>		
o $\geq$ 5 punktów (95% CI), m-ce	2,6 (2,3; 3,3)	2,3 (1,4; ne)
<b>Progresja choroby i zgon jako zdarzenie</b>		
o $\geq$ 10 punktów (95% CI), m-ce	2,11 (2,07; 2,27)	1,88 (1,84; 1,94)
HR (95% CI) p-value	<b>0,65 (0,52; 0,81) p &lt;0,05</b>	
<b>Zgon jako zdarzenie</b>		
o $\geq$ 10 punktów (95% CI), m-ce	3,19 (2,80; 3,82)	2,27 (2,07; 3,36)
HR (95% CI) p-value	0,92 (0,74; 1,16) p=b.d.	

b.d. - brak danych; PLC - placebo; T/T - triflurydyna/typiracyl;

## 4.4 Analiza bezpieczeństwa

Poniżej zestawiono porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo z badania TAGS, dotyczące dawkowania zarejestrowanego przez EMA do stosowania u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w dawce 35 mg/m<sup>2</sup> pc. doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia (ChPL Lonsurf®).

W opracowaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny (ang. *adverse events of any cause*), zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki, przerwania leczenia i zgonu oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), w tym ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious treatment-related adverse events*, STRAE). Zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny oraz prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia podzielono na dwie kategorie, z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów - jakiegokolwiek stopnia oraz  $\geq$  3. stopnia.

Równolegle przedstawiono wyniki bezpieczeństwa pochodzące z analizy *ad hoc* przeprowadzonej w podgrupach badania TAGS, dotyczące porównania T/T z PLC stosowanych w 3L. W gr. leczenia 3L średnia dawka T/T wynosiła 147,2 mg/m<sup>2</sup>/tydzień.

W opracowaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), związane z leczeniem zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-related TEAE*), ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related SAE*). Raportowano także wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia i zgonu.

### 4.4.1 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka oceniono na podstawie jednego randomizowanego badania

klinicznego TAGS (Shitara 2018). Włączeni do badania pacjenci otrzymywali triflurydynę/typiracyl w dawce 35 mg/m<sup>2</sup> 2x dziennie lub placebo w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Bezpieczeństwo terapii triflurydyną/typiracylem oceniano podczas mediany 10,7 miesiąca obserwacji u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia (N=335 w grupie triflurydyny/typiracylu i N=168 w grupie placebo).

Mediana czasu trwania terapii wynosiła 160,8 dni w grupie pacjentów przyjmujących T/T w ramach 3L. Spośród 507 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu TAGS, 190 z nich otrzymywało dwie wcześniejsze linie leczenia, tj. podgrupa 3L (126 chorych w ramieniu T/T i 64 chorych w ramieniu PLC) (Taberner 2021).

#### 4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny

W Tab. 25 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny (ang. *adverse events of any cause*) wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane uszeregowano od najwyższej częstości występowania w grupie triflurydyny/typiracylu (jakikolwiek stopień).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny odnotowano u 326 z 335 (97,3%) pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem, w tym 267 z 335 (79,7%) chorych doświadczyło zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia. Wśród chorych przyjmujących placebo, 157 ze 168 (93,5%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, a 57,7% AE  $\geq 3$ . stopnia.

**Leczenie triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem** wystąpienia hiponatremii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,31; 95%CI: 0,10; 0,94; p=0,039) oraz bólu brzucha (RR=0,47; 95%CI: 0,23; 0,95; p=0,035) i hiponatremii (RR=0,29; 95%CI: 0,09; 0,97; p=0,044)  $\geq 3$ . stopnia.

**Terapia triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo wiązała się z istotnie większym ryzykiem** wystąpienia:

- AE jakiegokolwiek stopnia nasilenia: neutropenii lub zmniejszenia liczby neutrofilii (RR=12,61; 95%CI: 6,06; 26,23; p<0,001), anemii lub zmniejszenia stężenia hemoglobiny (RR=2,35; 95%CI: 1,68; 3,28; p<0,001), leukopenii lub zmniejszonego stężenia białych krwinek (RR=13,04; 95%CI: 4,18; 40,70; p<0,001), biegunki (RR=1,59; 95%CI: 1,04; 2,42; p=0,031) oraz trombocytopenii lub zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=3,76; 95%CI: 1,84; 7,68; p<0,001),
- AE  $\geq 3$ . stopnia: jakiegokolwiek AE (RR=1,38; 95%CI: 1,20; 1,59; p<0,001), neutropenii lub zmniejszenia liczby neutrofilii (RR=115,18; 95%CI: 7,20; 1841,36; p=0,001), anemii lub zmniejszenia stężenia hemoglobiny (RR=2,47; 95%CI: 1,40; 4,35; p=0,002), leukopenii lub zmniejszonego stężenia białych krwinek (RR=31,69; 95%CI: 1,95; 514,69; p=0,015).

W Tab. 27 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE) związanych z leczeniem T/T w 3L.

Wśród pacjentów leczonych w 3L, wystąpienie jakichkolwiek TEAE odnotowano u 122 z 124 (98,4%) pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem, w tym 104 ze 124 (83,9%) chorych



doświadczyło zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia. Wśród chorych przyjmujących placebo w ramach 3L, 60 z 63 (95,2%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, a 55,6% TEAE  $\geq 3$ . stopnia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u ponad 47% chorych przyjmujących T/T w 3L w porównaniu do ponad 36% w grupie placebo.

Tab. 25 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Jakikolwiek stopień								≥ 3. stopnia							
	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Jakikolwiek AE	326	335	97,3	157	168	93,5	1,04 (1,00; 1,09) p=0,070	-	267	335	79,7	97	168	57,7	1,38 (1,20; 1,59) p<0,001	0,22 (0,13; 0,31) p<0,001
Neutropenia lub zmniejszenie liczby neutrofilii	176	335	52,5	7	168	4,2	12,61 (6,06; 26,23) p<0,001	0,48 (0,42; 0,55) p<0,001	114	335	34,0	0	168	0,0	115,18 (7,20; 1841,36) p=0,001	0,34 (0,29; 0,39) p<0,001
Anemia lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny	150	335	44,8	32	168	19,0	2,35 (1,68; 3,28) p<0,001	0,26 (0,18; 0,34) p<0,001	64	335	19,1	13	168	7,7	2,47 (1,40; 4,35) p=0,002	0,11 (0,06; 0,17) p<0,001
Nudności	124	335	37,0	53	168	31,5	1,17 (0,90; 1,53) p=0,233	-	10	335	3,0	5	168	3,0	1,00 (0,35; 2,89) p=0,996	-
Zmniejszony apetyt	115	335	34,3	52	168	31,0	1,11 (0,85; 1,45) p=0,453	-	29	335	8,7	11	168	6,5	1,32 (0,68; 2,58) p=0,413	-
Zmęczenie	89	335	26,6	35	168	20,8	1,28 (0,90; 1,80) p=0,166	-	23	335	6,9	10	168	6,0	1,15 (0,56; 2,37) p=0,697	-
Wymioty	83	335	24,8	34	168	20,2	1,22 (0,86; 1,74) p=0,262	-	12	335	3,6	3	168	1,8	2,01 (0,57; 7,01) p=0,276	-
Leukopenia lub zmniejszenie WBC	78	335	23,3	3	168	1,8	13,04 (4,18; 40,70) p<0,001	0,21 (0,17; 0,26) p<0,001	31	335	9,3	0	168	0,0	31,69 (1,95; 514,69) p=0,015	0,09 (0,06; 0,12) p<0,001
Biegunka	76	335	22,7	24	168	14,3	1,59 (1,04; 2,42) p=0,031	0,08 (0,01; 0,15) p=0,018	9	335	2,7	3	168	1,8	1,50 (0,41; 5,48) p=0,536	-

Zdarzenia niepożądane	Jakikolwiek stopień								≥ 3. stopnia							
	triflurydyna/typiracyl			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	triflurydyna/typiracyl			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Astenia	65	335	19,4	40	168	23,8	0,81 (0,58; 1,15) p=0,248	-	16	335	4,8	11	168	6,5	0,73 (0,35; 1,54) p=0,407	-
Trombocytopenia lub zmniejszona liczba PLT	60	335	17,9	8	168	4,8	<b>3,76 (1,84; 7,68)</b> p<0,001	<b>0,13 (0,08; 0,18)</b> p<0,001	11	335	3,3	0	168	0,0	11,57 (0,69; 195,14) p=0,089	-
Ból brzucha	55	335	16,4	31	168	18,5	0,89 (0,60; 1,33) p=0,566	-	14	335	4,2	15	168	8,9	<b>0,47 (0,23; 0,95)</b> p=0,035	<b>-0,05 (-0,10; 0,00)</b> p=0,053
Zaparcia	45	335	13,4	20	168	11,9	1,13 (0,69; 1,85) p=0,631	-	4	335	1,2	4	168	2,4	0,50 (0,13; 1,98) p=0,325	-
Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	30	335	9,0	14	168	8,3	1,07 (0,59; 1,97) p=0,816	-	9	335	2,7	5	168	3,0	0,90 (0,31; 2,65) p=0,852	-
Wodobrzusze	29	335	8,7	16	168	9,5	0,91 (0,51; 1,63) p=0,748	-	12	335	3,6	11	168	6,5	0,55 (0,25; 1,21) p=0,138	-
Ból pleców	25	335	7,5	11	168	6,5	1,14 (0,57; 2,26) p=0,708	-	2	335	0,6	4	168	2,4	0,25 (0,05; 1,36) p=0,108	-
Duszność	24	335	7,2	17	168	10,1	0,71 (0,39; 1,28) p=0,254	-	6	335	1,8	6	168	3,6	0,50 (0,16; 1,53) p=0,226	-
Ogólne pogorszenie fizycznego stanu zdrowia	23	335	6,9	17	168	10,1	0,68 (0,37; 1,23) p=0,204	-	22	335	6,6	15	168	8,9	0,74 (0,39; 1,38) p=0,339	-
Dysfagia	20	335	6,0	8	168	4,8	1,25 (0,56; 2,79) p=0,579	-	7	335	2,1	4	168	2,4	0,88 (0,26; 2,96) p=0,833	-



Zdarzenia niepożądane	Jakikolwiek stopień								≥ 3. stopnia							
	triflurydyna/typiracyl			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	triflurydyna/typiracyl			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Hiponatremia	5	335	1,5	8	168	4,8	0,31 (0,10; 0,94) p=0,039	-0,03 (-0,07; 0,00) p=0,065	4	335	1,2	7	168	4,2	0,29 (0,09; 0,97) p=0,044	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,072
Zwiększone stężenia γ-glutamylotransferazy	4	335	1,2	5	168	3,0	0,40 (0,11; 1,47) p=0,169	-	3	335	0,9	5	168	3,0	0,30 (0,07; 1,24) p=0,097	-

Tab. 26 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia występujące u  $\geq 1$  - < 2% chorych.

Zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Gorączka neutropeniczna	6	335	1,8	0	168	0,0	6,54 (0,37; 115,39) p=0,200	-
Hiperbilirubinemia	6	335	1,8	1	168	0,6	3,01 (0,37; 24,79) p=0,306	-
Zwiększona ALAT	6	335	1,8	0	168	0,0	6,54 (0,37; 115,39) p=0,200	-
Zwiększona ASPAT	5	335	1,5	3	168	1,8	0,84 (0,20; 3,46) p=0,804	-
Limfopenia	5	335	1,5	3	168	1,8	0,84 (0,20; 3,46) p=0,804	-
Zmniejszona liczba PLT	4	335	1,2	0	168	0,0	4,53 (0,25; 83,59) p=0,310	-
Krwotok z przewodu pokarmowego	4	335	1,2	1	168	0,6	2,01 (0,23; 17,81) p=0,532	-
Sepsa neutropeniczna	4	335	1,2	0	168	0,0	4,53 (0,25; 83,59) p=0,310	-
Hipoalbuminemia	3	335	0,9	2	168	1,2	0,75 (0,13; 4,46) p=0,754	-
Zapalenie płuc	3	335	0,9	2	168	1,2	0,75 (0,13; 4,46) p=0,754	-
Złośliwe wodobrzusze	2	335	0,6	2	168	1,2	0,50 (0,07; 3,53) p=0,488	-
Niedrożność jelita cienkiego	2	335	0,6	2	168	1,2	0,50 (0,07; 3,53) p=0,488	-
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2	335	0,6	2	168	1,2	0,50 (0,07; 3,53) p=0,488	-
Zwiększona bilirubina sprzężona	1	335	0,3	2	168	1,2	0,25 (0,02; 2,75) p=0,257	-
Ból w nadbrzuszu	1	335	0,3	2	168	1,2	0,25 (0,02; 2,75) p=0,257	-
Wodonercze	0	335	0,0	2	168	1,2	0,10 (0,00; 2,08) p=0,137	-
Zakażenie dróg moczowych	0	335	0,0	2	168	1,2	0,10 (0,00; 2,08) p=0,137	-

† wszyscy leczeni pacjenci;

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALAT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); ASPAT - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); PLT - płytki krwi (ang. *platelets*);

Tab. 27 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w trzeciej linii leczenia: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	3L					
	T/T			PLC		
	n	N	%	n	N	%
Jakiegokolwiek TEAE	122	124	98,4	60	63	95,2

Zdarzenia niepożądane	3L					
	T/T			PLC		
	n	N	%	n	N	%
Jakiegokolwiek TEAE $\geq$ 3. stopnia	104	124	83,9	35	63	55,6
Jakiegokolwiek SAE	59	124	47,6	23	63	36,5

3L - trzecia linia leczenia; PLC - placebo; SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); T/T - triflurydyna/typiracyl;

#### 4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W Tab. 28 i Tab. 29 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *serious treatment-related adverse events*, STRAE), które odnotowano u  $\geq$  2 pacjentów. Zdarzenia uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie triflurydyny/typiracylu.

Wystąpienie jakiegokolwiek TRAE odnotowano u 271 z 335 (80,9%) pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem, w tym 176 z 335 (52,5%) raportowano TRAE  $\geq$  3. stopnia. W grupie chorych otrzymujących placebo 95 ze 168 (56,5%) pacjentów doświadczyło TRAE, w tym 13,1% TRAE  $\geq$  3. stopnia (Tab. 28).

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano u 39 z 335 (11,6%) pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz u 6 ze 168 (3,6%) chorych przyjmujących placebo. Ryzyko wystąpienie jakiegokolwiek STRAE (RR=3,26; 95%CI: 1,41; 7,55; p=0,006) było istotnie większe w grupie triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (Tab. 29).

W Tab. 30 zestawiono częstość występowania jakichkolwiek TEAE oraz SAE związanych z leczeniem.

Wśród pacjentów leczonych w 3L, wystąpienie jakichkolwiek TEAE związanych z leczeniem odnotowano u 105 ze 124 (84,7%) pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz 36 z 63 (57,1%) pacjentów przyjmujących placebo.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u ponad 12% chorych przyjmujących T/T w 3L w porównaniu do 4,8% w grupie placebo.



Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek TRAE jakiegokolwiek stopnia	271	335	80,9	95	168	56,5	1,43 (1,24; 1,65) p<0,001	0,24 (0,16; 0,33) p<0,001
Jakiegokolwiek TRAE ≥ 3. stopnia	176	335	52,5	22	168	13,1	4,01 (2,68; 6,00) p<0,001	0,39 (0,32; 0,47) p<0,001

Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (STRAE).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (STRAE)*	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek STRAE	39	335	11,6	6	168	3,6	3,26 (1,41; 7,55) p=0,006	0,08 (0,04; 0,13) p=0,000
Pancytopenia	7	335	2,1	0	168	0,0	7,54 (0,43; 131,32) p=0,166	-
Anemia	6	335	1,8	2	168	1,2	1,50 (0,31; 7,37) p=0,615	-
Biegunka	6	335	1,8	0	168	0,0	6,54 (0,37; 115,39) p=0,200	-
Gorączka neutropeniczna	4	335	1,2	0	168	0,0	4,53 (0,25; 83,59) p=0,310	-
Neutropenia	4	335	1,2	0	168	0,0	4,53 (0,25; 83,59) p=0,310	-
Sepsa neutropeniczna	4	335	1,2	0	168	0,0	4,53 (0,25; 83,59) p=0,310	-
Zmniejszony apetyt	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-
Niedrożność jelit	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-
Gorączka	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-
Wymioty	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-

\* zdarzenia niepożądane odnotowane u ≥ 2 pacjentów; STRAE uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie triflurydyny/typiracylu;

† wszyscy leczeni pacjenci;

STRAE - ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *serious treatment-related adverse events*);

Tab. 30 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w trzeciej linii leczenia: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane	3L					
	T/T			PLC		
	n	N	%	n	N	%
Jakiegokolwiek TEAE związane z leczeniem	105	124	84,7	36	63	57,1
Jakiegokolwiek SAE związane z leczeniem	15	124	12,1	3	63	4,8

Zdarzenia niepożądane	3L					
	T/T			PLC		
	n	N	%	n	N	%

3L - trzecia linia leczenia; PLC - placebo; SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); T/T - triflurydyna/typiracyl;

#### 4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia

W Tab. 32 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące porównania bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny (ang. *adverse events of any cause*) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*), prowadzących do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia. W tabeli uwzględniono stopień nasilenia objawów. Wymienione zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie triflurydyny/typiracylu (jakikolwiek stopień).

Wystąpienie AEs dowolnej przyczyny, prowadzących do modyfikacji dawki odnotowano u 195 z 335 (58,2%) pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem, w tym 44,2% chorych doświadczyło zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia. Wśród chorych otrzymujących placebo, 37 ze 168 (22,0%) pacjentów doświadczyło AEs prowadzących do modyfikacji dawki, a 17,3% chorych zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia.

**Leczenie triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem** wystąpienia jakiegokolwiek AE prowadzącego do modyfikacji dawki zarówno  $\geq 3$ . stopnia (RR=2,56; 95%CI: 1,80; 3,64;  $p<0,001$ ), jak i jakiegokolwiek stopnia nasilenia (RR=2,64; 95%CI: 1,96; 3,56;  $p<0,001$ ).

Ryzyko wystąpienia neutropenii i/lub zmniejszonej liczby neutrofilów (RR=61,68; 95%CI: 8,70; 437,57;  $p<0,001$ ), niedokrwistości i/lub zmniejszonego stężenia hemoglobiny (RR=4,85; 95%CI: 1,50; 15,68;  $p=0,008$ ) oraz leukopenii i/lub zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=19,62; 95%CI: 1,19; 322,93;  $p=0,037$ ) jakiegokolwiek stopnia nasilenia, jak i neutropenii i/lub zmniejszonej liczby neutrofilów  $\geq 3$ . stopnia (RR=86,01; 95%CI: 5,37; 1377,81;  $p=0,002$ ) **było istotnie większe w grupie triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo.**

**Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą triflurydyny/typiracylu, a placebo** (Tab. 32).

W Tab. 31 zestawiono częstość występowania jakichkolwiek TEAE prowadzących do przerwania leczenia.

Wśród pacjentów leczonych w 3L, wystąpienie jakichkolwiek TEAE prowadzących do przerwania leczenia odnotowano u 19 ze 124 (15,3%) leczonych triflurydyną/typiracylem oraz u 13 z 63 (20,6%) pacjentów przyjmujących placebo.

**Tab. 31 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w trzeciej linii leczenia: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.**

Zdarzenia niepożądane	3L					
	T/T			PLC		
	n	N	%	n	N	%
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do przerwania leczenia	19	124	15,3	13	63	20,6

3L - trzecia linia leczenia; PLC - placebo; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); T/T - triflurydyna/typiracyl;



Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia.

Zdarzenia niepożądane	Jakiegokolwiek stopień							≥ 3. stopnia								
	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
<b>AEs dowolnej przyczyny, prowadzące do modyfikacji dawki</b>																
Jakiegokolwiek AE dowolnej przyczyny	195	335	58,2	37	168	22,0	2,64 (1,96; 3,56) p<0,001	0,36 (0,28; 0,44) p<0,001	148	335	44,2	29	168	17,3	2,56 (1,80; 3,64) p<0,001	0,27 (0,19; 0,35) p<0,001
Neutropenia i/lub zmniejszona liczba neutrofilów‡	123	335	36,7	1	168	0,6	61,68 (8,70; 437,57) p<0,001	0,36 (0,31; 0,41) p<0,001	85	335	25,4	0	168	0,0	86,01 (5,37; 1377,81) p=0,002	0,25 (0,21; 0,30) p<0,001
Niedokrwistość i/lub zmniejszone stężenie hemoglobiny‡	29	335	8,7	3	168	1,8	4,85 (1,50; 15,68) p=0,008	0,07 (0,03; 0,10) p<0,001	15	335	4,5	3	168	1,8	2,51 (0,74; 8,54) p=0,142	-
Leukopenia i/lub zmniejszona liczba białych krwinek‡	19	335	5,7	0	168	0,0	19,62 (1,19; 322,93) p=0,037	0,06 (0,03; 0,08) p<0,001	11	335	3,3	0	168	0,0	11,57 (0,69; 195,14) p=0,089	-
<b>TRAEs prowadzące do przerwania leczenia</b>																
Jakiegokolwiek TRAE	13	335	3,9	2	168	1,2	3,26 (0,74; 14,28) p=0,117	-	13	335	3,9	2	168	1,2	3,26 (0,74; 14,28) p=0,117	-
Wymioty	13	335	3,9	2	168	1,2	0,10 (0,00; 2,08) p=0,137	-	13	335	3,9	2	168	1,2	3,26 (0,74; 14,28) p=0,117	-
Trombocytopenia	3	335	0,9	0	168	0,0	3,52 (0,18; 67,77) p=0,404	-	3	335	0,9	0	168	0,0	3,52 (0,18; 67,77) p=0,404	-
Biegunka	2	335	0,6	1	168	0,6	1,00 (0,09; 10,98) p=0,998	-	1	335	0,3	1	168	0,6	0,50 (0,03; 7,97) p=0,625	-

Zdarzenia niepożądane	Jakikolwiek stopień							≥ 3. stopnia								
	triflurydyna/typiracyl†			placebo‡			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	triflurydyna/typiracyl†			placebo‡			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Nudności	2	335	0,6	1	168	0,6	1,00 (0,09; 10,98) p=0,998	-	2	335	0,6	1	168	0,6	1,00 (0,09; 10,98) p=0,998	-
Posocznica neutropeniczna	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-
Anemia	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Zmniejszony apetyt	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Zmęczenie	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Ogólne pogorszenie fizycznego stanu zdrowia	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Niedrożność jelit	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Neutropenia	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-	0	335	0,0	1	168	0,6	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-

† wszyscy leczeni pacjenci;

‡ zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, które wystąpiły u ≥ 5% pacjentów;

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); TRAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*);

#### 4.4.1.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W Tab. 33 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące porównania bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny (ang. *adverse events of any cause*) prowadzących do zgonu. Wymienione zdarzenia niepożądane uszeregowano w kolejności od najwyższej częstości występowania w grupie triflurydyny/typiracylu.

Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu odnotowano u 45 z 335 (13,4%) pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem i u 19 ze 168 (11,3%) chorych przyjmujących placebo. Wśród zdarzeń prowadzących do zgonu, występujących u co najmniej 5% chorych raportowano wystąpienie ogólnego pogorszenia fizycznego stanu zdrowia (5,1% w gr. triflurydyny/typiracylu vs 6,5% w gr. placebo).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny, prowadzących do zgonu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą triflurydyny/typiracylu, a placebo (Tab. 33).

W Tab. 32 zestawiono częstość występowania jakichkolwiek TEAE prowadzących do zgonu.

Wśród pacjentów leczonych w 3L, wystąpienie jakichkolwiek TEAE prowadzących do zgonu odnotowano u 21 ze 124 (16,9%) pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem oraz u 5 z 63 (7,9%) pacjentów przyjmujących placebo.

Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek AE dowolnej przyczyny	45	335	13,4	19	168	11,3	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-
Ogólne pogorszenie fizycznego stanu zdrowia	17	335	5,1	11	168	6,5	0,78 (0,37; 1,62) p=0,497	-
Zatorowość płucna	3	335	0,9	0	168	0,0	3,52 (0,18; 67,77) p=0,404	-
Wstrząs septyczny	3	335	0,9	0	168	0,0	3,52 (0,18; 67,77) p=0,404	-
Ostry zespół wieńcowy	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-
Niepowodzenia w rozwoju	2	335	0,6	1	168	0,6	1,00 (0,09; 10,98) p=0,998	-
Wstrząs krwotoczny	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-
Niewydolność wątroby	2	335	0,6	0	168	0,0	2,51 (0,12; 52,09) p=0,551	-
Wysięk opłucnowy	2	335	0,6	1	168	0,6	1,00 (0,09; 10,98) p=0,998	-
Zmieniony stan świadomości	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Zatrzymanie krążenia i oddychania	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Krwotok mózgowy	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-



Zdarzenia niepożądane dowolnej przyczyny	triflurydyna/typiracyl†			placebo†			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Sepsa wywołana przez <i>Escherichia</i>	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Krwotok z przewodu pokarmowego	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Limfangiosis carcinomatosa	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Nowotwór złośliwy	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Przerzuty do OUN	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Zapalenie płuc	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Niewydolność oddechu	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Przemijający atak niedokrwienności	1	335	0,3	0	168	0,0	1,51 (0,06; 36,85) p=0,801	-
Wodobrzusze	0	335	0,0	1	168	0,6	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	0	335	0,0	1	168	0,6	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-
Progresja choroby	0	335	0,0	1	168	0,6	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-
Niedrożność przewodu pokarmowego	0	335	0,0	1	168	0,6	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-
Hipotensja	0	335	0,0	1	168	0,6	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-
Niedrożność jelit	0	335	0,0	1	168	0,6	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-
Toksyczne zapalenie wątroby	0	335	0,0	1	168	0,6	0,17 (0,01; 4,09) p=0,273	-

† wszyscy leczeni pacjenci;

AEs - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*);

**Tab. 34 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w trzeciej linii leczenia: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.**

Zdarzenia niepożądane	3L					
	T/T			PLC		
	n	N	%	n	N	%
Jakiegokolwiek TEAE prowadzące do zgonu	21	124	16,9	5	63	7,9

3L - trzecia linia leczenia; PLC - placebo; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*); T/T - triflurydyna/typiracyl;

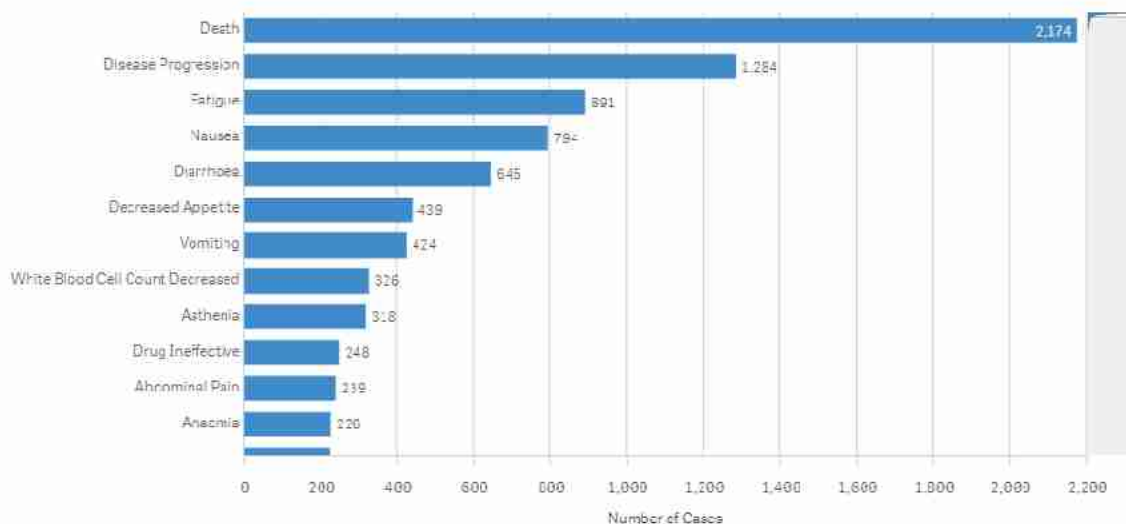
## 4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 25.10.2022 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie triflurydyny/typiracylu.

W latach 2015 - 2022, w systemie FAERS odnotowano 7 318 przypadki dotyczące działań niepożądanych preparatu Lonsurf®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2017 roku - 1 526 (20,85%) i 2018 roku - 1 349 (18,43%). Liczba odnotowanych zdarzeń była zbliżona w grupie wiekowej 18 - 64 lat oraz 65 - 85 lat i wynosiła odpowiednio 2 607 (35,62%) i 2 627 (35,90%) przypadków. W grupie wiekowej > 85 lat odnotowano najmniej przypadków zdarzeń niepożądanych - 105 (1,43%). Dla 1 979 przypadków (27,04%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego pacjentów, których dotyczyły odnotowane zdarzenia. Ponad 57% mężczyzn i 42% kobiet doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Dla 65 zgłoszonych przypadków nie uwzględniono podziału ze względu na płeć. W latach 2015 - 2022, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej zgonów (29,71%) i progresji choroby (17,55%). Na rycinie przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków AE w zależności od rodzaju zdarzenia niepożądanego - przedstawiono zdarzenia występujące u  $\geq 226$  pacjentów (FAERS data).

**Ryc. 10 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem triflurydyną/typiracylem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).**

Case Count by Reaction



Informacje na temat bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance). Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 22 października 2022 roku, odnotowano ogółem 2 395 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla preparatu Lonsurf®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji mężczyzn (56,6%) w wieku 18 - 64 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń krwi i układu limfatycznego oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Pozostałe raportowane zdarzenia dotyczyły urazów, zatruc oraz powikłań proceduralnych, zmian w wynikach badań, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, a także infekcji i zakażeń (EudraVigilance).

Pozostałe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Lonsurf® zostały szczegółowo opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2022) na podstawie danych przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Lonsurf® (ChPL Lonsurf®).



## 5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, charakteryzujące się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane, na podstawie którego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (TAGS).

Badanie TAGS było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją. Charakteryzowało się dużą liczebnością grupy - włączono 507 pacjentów, z których 337 otrzymywało T/T oraz 170 chorych otrzymywało placebo. Pacjentom, badaczom i personelowi ośrodka badawczego, a także osobom oceniającym wyniki i analizującym dane zebrane w badaniu zaślepiono przydział pacjentów do schematu leczenia. Ocena efektów leczenia dokonywana była przez zaślepiony zespół. Badanie TAGS zostało prawidłowo zaprojektowane pod kątem mocy - w celu wykrycia 30% zmniejszenia ryzyka zgonu ( $HR=0,70$ ) w grupie otrzymującej T/T w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, z 90% mocą przy całkowitym jednostronnym błędzie typu 1 wynoszącym 0,025. Badanie TAGS charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego (Shitara 2018).

Do badania kwalifikowani byli dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego), leczeni wcześniej co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego. Poza wynikami OS i PFS, w badaniu przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej, tj. wszystkich pacjentów, bez względu na liczbę stosowanych wcześniej terapii, co stanowi ograniczenie analizy. Bezpieczeństwo terapii analizowano także w populacji ogólnej - nie przedstawiono analiz w podgrupach w zależności od liczby przyjętych wcześniej schematów leczenia. Należy podkreślić, że największy odsetek pacjentów stanowili chorzy leczeni wcześniej dwoma (37,5%) i trzema (38,3%) schematami leczenia ogólnoustrojowego (Shitara 2018).

Współczynniki przeżycia w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka należą do najgorszych spośród wszystkich guzów litych - u pacjentów z chorobą rozległą, 5-letnie przeżycie od momentu rozpoznania wynosi 5,9% (National Cancer Institute SEER Program). W populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, tj. chorobie o agresywnym i szybko postępującym przebiegu, cele leczenia obejmują przedłużenie życia, złagodzenie objawów choroby oraz utrzymanie jakości życia. 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 umożliwi bezpośrednią ocenę korzyści wynikających z leczenia (EMA 2019, FDA 2018). W badaniu TAGS, pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny (Shitara 2018). Dane demograficzne i inne charakterystyki wyjściowe były zrównoważone pomiędzy obydwoma ramionami terapeutycznymi i nie zaobserwowano żadnych różnic. W ramieniu T/T ( $N=337$ ) oraz w ramieniu placebo ( $N=170$ ) odnotowano zbliżone odsetki pacjentów płci męskiej (75% w gr. T/T i 69% w gr. PLC), pacjentów w wieku <65 lat (54% w gr. T/T i 56% w gr. PLC) oraz w wieku  $\geq 65$  lat (46% w gr. T/T i 44% w gr. PLC), chorych rasy białej (72% w gr. T/T i 66% w gr. PLC) i pacjentów z ECOG PS równym 1 (64% w gr. T/T i 60% w gr. PLC) (Shitara 2018, EMA 2019).

Pewnym ograniczeniem dostępnych danych jest występowanie odstępstw, odnotowanych w trakcie trwania badania TAGS, w zakresie przyjmowanego schematu terapii. Ogółem u 60 (17,8%) pacjentów w grupie triflurydyny/typiracylu i 14 (8,2%) pacjentów w grupie placebo zgłoszono odchylenia od protokołu badania. Odnotowano, że 39 pacjentów (11,6%) w grupie leczonej T/T i 4 pacjentów (2,4%) w grupie PLC otrzymało niewłaściwe leczenie lub niewłaściwą dawkę leku. Jak wskazano w raporcie EMA, „niewłaściwe leczenie” nie oznaczało, że pacjent otrzymał T/T zamiast PLC lub odwrotnie. U 31 spośród 43 pacjentów, dawka badanego leku nie została utrzymana, mimo że bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) przed podaniem leku wynosiła  $< 1,5 \times 10^9/l$ . Sześciu pacjentów przyjęło niewłaściwą dawkę leku (jeden chory 4 razy). U 4 pacjentów błędnie zarejestrowano wzrost lub masę ciała, co prowadziło do nieprawidłowego obliczenia powierzchni ciała chorego. U 2 pacjentów podano niewłaściwy zestaw, a u 2 pacjentów zestawy nie zostały zwrócone (EMA 2019).

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii triflurydyną/typiracylem w III linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 25.10.2022 r., zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie triflurydyny/typiracylu + BSC w porównaniu z placebo + BSC, przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem potężenia przetykowo-żołądkowego) - TAGS.

Badanie TAGS było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym. Charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. W badaniu porównano skuteczność triflurydyny/typiracylu podawanego 2x dziennie (N=337) z placebo (N=170). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (ang. *best supportive care*, BSC).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu TAGS było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wymieniono przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz bezpieczeństwo i tolerancję na stosowane leczenie. Wśród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych analizowano obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR). ORR definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano także wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR), czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL).

### 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci włączeni do badania TAGS otrzymywali triflurydynę/typiracyl w dawce 35 mg/m<sup>2</sup> 2x dziennie (N=337) z placebo (N=170), podawanymi w dniach 1-5 oraz 8-12 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (ang. *best supportive care*, BSC). Minimalna dozwolona do podania dawka wynosiła 20 mg/m<sup>2</sup> (co odpowiada maksymalnie trzem redukcjom dawki o 5 mg/m<sup>2</sup>), a maksymalny



dopuszczalny odstęp do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 28 dni. W przypadku wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . (z wyjątkiem nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3., które ustąpiły po zastosowaniu leczenia podtrzymującego), podanie triflurydyny/typiracylu można było opóźnić do czasu ustąpienia działania niepożądanego do stopnia 0. lub 1. Mediana okresu obserwacji w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*) ogółem wynosiła 10,7 mies. (IQR: 7,4; 15,4). W grupie triflurydyny/typiracylu mediana czasu obserwacji została określona na 10,6 mies., a w grupie placebo na 10,7 mies.

Spośród 507 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu TAGS, 190 z nich otrzymywało dwie wcześniejsze linie leczenia, tj. podgrupa 3L (126 chorych w ramieniu T/T i 64 chorych w ramieniu PLC).

### Skuteczność triflurydyny/typiracylu w populacji pacjentów z mGC

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu TAGS było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Wśród predefiniowanych, kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wymieniono przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Leczenie triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31% (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85;  $p<0,001$ ) oraz ryzyka zgonu lub progresji choroby o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,47; 0,70;  $p<0,001$ ).

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 progresji choroby lub zgonu o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77;  $p=0,0004$ ).

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) oraz częściową odpowiedź na leczenie (PR) stwierdzono u ponad 4% pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem (odpowiednio 4,5%, 4,1%) w porównaniu do 2,1% pacjentów przyjmujących placebo. Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) odnotowano u 0,3% chorych w gr. triflurydyny/typiracylu. W gr. placebo nie odnotowano CR. Stabilizację choroby (SD) oraz kontrolę choroby (DCR) stwierdzano istotnie częściej w grupie otrzymujących triflurydynę/typiracyl w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=3,19; 95%CI: 2,03; 5,04;  $p<0,001$  oraz RR=3,05; 95%CI: 2,01; 4,62;  $p<0,001$ ). Progresja choroby (PD) występowała istotnie rzadziej w gr. triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo (RR=0,67; 95%CI: 0,55; 0,80;  $p<0,001$ ).

Pogorszenie stanu sprawności wg ECOG odnotowano u 78,3% pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem i 85,3% chorych otrzymujących placebo. Mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności do wyniku równego 2 lub więcej w skali sprawności wg ECOG była dłuższa w grupie triflurydyny/typiracylu niż w grupie placebo (4,3 miesiące vs 2,3 miesiące). Leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka pogorszenia stanu sprawności wg ECOG o 31% w porównaniu z placebo (HR=0,69; 95%CI: 0,56; 0,85;  $p<0,001$ ).

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 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;  $p=0,0049$ ).

W trakcie leczenia w obu ramionach terapeutycznych odnotowano pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (GHS) względem poziomu wyjściowego, jednak **nie raportowano istotnych**

### **klucznie zmian ( $\geq 10$ punktów) w średnich wynikach osiągniętych w kwestionariuszu QLQ-C30 GHS.**

Poprawa QoL wśród pacjentów otrzymujących triflurydynę/typiracyl została odnotowana w kwestionariuszu QLQ-STO22 dotyczącym raka żołądka, jednak zmiana ta nie była klinicznie istotna. Poprawę QoL odnotowano w domenie dotyczącej dysfagii, ograniczeń dietetycznych, bólu, objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz suchości w ustach i problemów ze smakiem.

### **Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu**

Podczas mediany 10,7 miesiąca obserwacji, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny, prowadzących do zgonu **nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą triflurydyny/typiracylu, a placebo.**

**Leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia hiponatremii jakiegokolwiek stopnia (RR=0,31; 95%CI: 0,10; 0,94; p=0,039) oraz bólu brzucha (RR=0,47; 95%CI: 0,23; 0,95; p=0,035) i hiponatremii (RR=0,29; 95%CI: 0,09; 0,97; p=0,044)  $\geq 3$ . Stopnia.**

**Terapia triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:**

- AE jakiegokolwiek stopnia nasilenia: neutropenii lub zmniejszenia liczby neutrofilii (RR=12,61; 95%CI: 6,06; 26,23; p<0,001), anemii lub zmniejszenia stężenia hemoglobiny (RR=2,35; 95%CI: 1,68; 3,28; p<0,001), leukopenii lub zmniejszonego stężenia białych krwinek (RR=13,04; 95%CI: 4,18; 40,70; p<0,001), biegunki (RR=1,59; 95%CI: 1,04; 2,42; p=0,031) oraz trombocytopenii lub zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=3,76; 95%CI: 1,84; 7,68; p<0,001),
- AE  $\geq 3$ . stopnia: jakiegokolwiek AE (RR=1,38; 95%CI: 1,20; 1,59; p<0,001), neutropenii lub zmniejszenia liczby neutrofilii (RR=115,18; 95%CI: 7,20; 1841,36; p=0,001), anemii lub zmniejszenia stężenia hemoglobiny (RR=2,47; 95%CI: 1,40; 4,35; p=0,002), leukopenii lub zmniejszonego stężenia białych krwinek (RR=31,69; 95%CI: 1,95; 514,69; p=0,015),
- AE prowadzącego do modyfikacji dawki zarówno  $\geq 3$ . stopnia (RR=2,56; 95%CI: 1,80; 3,64; p<0,001), jak i jakiegokolwiek stopnia nasilenia (RR=2,64; 95%CI: 1,96; 3,56; p<0,001), neutropenii i/lub zmniejszonej liczby neutrofilów (RR=61,68; 95%CI: 8,70; 437,57; p<0,001), niedokrwistości i/lub zmniejszonego stężenia hemoglobiny (RR=4,85; 95%CI: 1,50; 15,68; p=0,008) oraz leukopenii i/lub zmniejszonej liczby białych krwinek (RR=19,62; 95%CI: 1,19; 322,93; p=0,037) jakiegokolwiek stopnia nasilenia, jak i neutropenii i/lub zmniejszonej liczby neutrofilów  $\geq 3$ . stopnia (RR=86,01; 95%CI: 5,37; 1377,81; p=0,002),
- jakiegokolwiek STRAE (RR=3,26; 95%CI: 1,41; 7,55; p=0,006).

**Terapia triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się z mniejszą częstością wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania leczenia - 15,3% w gr. T/T vs 20,6% w gr. PLC.**

Terapia triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się ze zbliżoną częstością wystąpienia:

- TEAE - 98,4% w gr. T/T vs 95,2% w gr. PLC,
- SAE - 47,6% w gr. T/T vs 36,5% w gr. PLC,
- TEAE prowadzących do zgonu - 16,9% w gr. T/T vs 7,9% w gr. PLC.

Terapia triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się z większą częstością wystąpienia:

- TEAE  $\geq$  3. Stopnia - 83,9% w gr. T/T vs 55,6% w gr. PLC,
- TEAE związanych z leczeniem - 84,7% w gr. T/T vs 57,1% w gr. PLC,
- SAE związanych z leczeniem - 12,1% w gr. T/T vs 4,8% w gr. PLC.



## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

#### 6.3.1.1 Opracowania wtórne zakwalifikowane do przeglądu

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu systematycznego 4 opracowanie wtórne. Trzy (pCODR 2020, Pan 2020, Tomita 2020) spośród czterech zakwalifikowanych opracowań wtórnych charakteryzowały się wysoką jakością i otrzymały po  $\geq 9$  pkt w skali AMSTAR (pCODR 2020, Pan 2020 - odpowiednio po 9/11 pkt., Tomita 2020 - 11/11 pkt.). Przegląd systematyczny Huang 2021 charakteryzował się umiarkowaną jakością i otrzymał 8 pkt. w skali AMSTAR.

Wszystkie włączone do opracowania przeglądy systematyczne wykazały istnienie ogólnej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania triflurydyny/typiracylu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dwiema lub więcej liniami leczenia systemowego. **Wykazano statystycznie istotną korzyść w zakresie OS i PFS terapii triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo** (Huang 2021, Pan 2020, pCODR 2020, Tomita 2020). **Stosowanie triflurydyny/typiracylu w przeciwieństwie do terapii standardowej wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, jednak ich profil był możliwy do opanowania** (Huang 2021, pCODR 2020).

#### 6.3.1.2 Inne

Odnaleziono abstrakt konferencyjny autorstwa Lopez i wsp. (2020), przedstawiający wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy, które zostały przeprowadzone w celu określenia kardiotoksyczności terapii triflurydyną/typiracylem. Autorzy poszukiwali randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w bazach PubMed, Embase i Web of Science, z datą odcięcia określoną na 31 grudnia 2019 roku. Do przeglądu systematycznego kwalifikowano także badania kliniczne bez randomizacji (fazy I i II), jednak nie zostały one uwzględnione w obliczeniach dotyczących oszacowania ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR). W wyniku wstępnego wyszukiwania literatury zidentyfikowano 869 publikacji, z których 17 badań (3 badania III fazy, 6 badań II fazy i 8 badań I fazy) spełniało kryteria włączenia. Do metaanalizy włączono łącznie 1 877 pacjentów z 4 badań RCT.

**W porównaniu z placebo, leczenie T/T nie zwiększało ryzyka** zawału mięśnia sercowego (OR=1,97; 95% CI: 0,22; 17,89), nadciśnienia tętniczego (OR=0,73; 95% CI: 0,37; 1,44), kołatania serca (OR=1,51; 95% CI: 0,30; 7,56), zatrzymania krążeniowo-oddechowego (OR=0,83; 95% CI: 0,11; 6,32), ani omdleń (OR=1,50; 95% CI: 0,06-37,14). Wśród 1 252 pacjentów otrzymujących T/T, ogólna częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych była niska, przy czym najczęstszym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (21 zdarzeń), kołatanie serca (6 zdarzeń), zatrzymanie krążenia (2 zdarzenia) i zawał mięśnia sercowego (3 zdarzenia), przy czym nie stwierdzono statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka w porównaniu z placebo. Nie odnotowano zgonów (Lopez 2020).

### 6.3.2 Doniesienia konferencyjne

Odnaleziono abstrakt konferencyjny dotyczący wpływu wcześniejszych terapii stosowanych w drugiej linii leczenia, na terapię triflurydyną/typiracylem u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego. Analizę *post-hoc*

przeprowadzono na podstawie danych zebranych w randomizowanym badaniu klinicznym TAGS (Shitara 2021).

Pacjentów w badaniu TAGS podzielono na 5 podgrup w zależności od stosowanego wcześniej schematu leczenia: RAM (sam lub w połączeniu z innymi lekami), bez RAM, PAC (ale bez RAM), RAM + PAC (kolejno lub w połączeniu) oraz ani PAC, ani RAM. Podgrupy RAM (sam lub w połączeniu z innymi lekami) i bez RAM zostały wstępnie określone, natomiast wszystkie pozostałe podgrupy zostały wyodrębnione *post hoc*. W podgrupach tych oceniano wpływ terapii na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i bezpieczeństwo.

Leczenie T/T było związane z korzyściami w zakresie OS i PFS w porównaniu z placebo we wszystkich podgrupach pacjentów (Ryc. 11). Wśród pacjentów zrandomizowanych do T/T korzyść w zakresie OS była podobna między pacjentami, którzy otrzymali RAM + PAC i tymi, którzy nie otrzymali żadnego z tych leków (HR=1,15; 95% CI: 0,84; 1,58), a także między pacjentami, którzy otrzymali PAC (ale nie otrzymali RAM) i tymi, którzy nie otrzymali żadnego z tych leków (HR=0,91; 95% CI: 0,66; 1,25). Profil bezpieczeństwa T/T był spójny we wszystkich podgrupach, z podobną ogólną częstością występowania zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$ .

**Ryc. 11 Wpływ terapii stosowanych w drugiej linii leczenia na terapię trzeciej linii z wykorzystaniem triflurydyny/typiracylu (Shitara 2021).**

	All pts			Prior RAM			No prior RAM			Prior Pac (no RAM)			Prior RAM+PAC			No prior RAM or PAC		
	FTD/ TPI	PBO	HR (95% CI)	FTD/ TPI	PBO	HR (95% CI)	FTD/ TPI	PBO	HR (95% CI)	FTD/ TPI	PBO	HR (95% CI)	FTD/ TPI	PBO	HR (95% CI)	FTD/ TPI	PBO	HR (95% CI)
ITT pop, n	337	170		114	55		223 <sup>a</sup>	115		99	37		106	48		124	78	
Median OS, mo	5,7	3,6	0,69 (0,56- 0,85)	5,0	3,8	0,76 (0,53- 1,08)	6,0	3,3	0,66 (0,51- 0,85)	5,7	3,0	0,47 (0,31- 0,73)	4,6	3,6	0,73 (0,50- 1,05)	6,1	3,7	0,83 (0,60- 1,16)
Median PFS, mo	2,0	1,8	0,57 (0,47- 0,70)	1,9	1,7	0,54 (0,38- 0,77)	2,2	1,8	0,58 (0,46- 0,75)	1,9	1,8	0,57 (0,37- 0,85)	1,9	1,7	0,51 (0,36- 0,74)	2,3	1,8	0,62 (0,46- 0,84)
Safety pop, n	335	168		109	55		226 <sup>a</sup>	113		99	36		105	48		123	77	
Grade $\geq 3$ AE, %																		
Any	80	58		76	56		81	58		80	61		76	60		83	56	
Neutropenia	34	0		38	0		32	0		32	0		37	0		32	0	
Anemia	19	8		19	11		19	6		26	8		17	10		15	5	

<sup>a</sup>Slightly different source parameters accounted for minor variations in pt numbers.

## 7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia triflurydyną/typiracylem w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka wiąże się ze statystycznie istotną poprawą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z terapią standardową. Jak wskazują wyniki badania TAGS (tj. leczenie 3L+), leczenie triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo w tej populacji pacjentów powoduje redukcję ryzyka zgonu o 31%, a ryzyka zgonu lub progresji choroby o 43%. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 5,7 miesiąca (95%CI: 4,8; 6,2) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,6 miesiąca (95%CI: 3,1; 4,1) w grupie placebo ( $\Delta$  OS = 2,1 mies.,  $\Delta$  OS = 58,3%).

Natomiast w populacji zgodnej w wnioskowanym wskazaniem (tj. leczenie 3L), leczenie triflurydyną/typiracylem w porównaniu z placebo w tej populacji pacjentów powoduje redukcję ryzyka zgonu o 32%, a ryzyka zgonu lub progresji choroby o 46%. **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 ( $\Delta$  OS = 3,6 mies.,  $\Delta$  OS = 112,5%).

Stosowanie triflurydyny/typiracylu w porównaniu do terapii standardowej wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia, jednak profil odnotowanych zdarzeń niepożądanych jest możliwy do opanowania. Podczas stosowania triflurydyny/typiracylu ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny (hiponatremii jakiegokolwiek stopnia, bólu brzucha i hiponatremii  $\geq 3$ . stopnia) jest **istotnie mniejsze względem leczenia placebo**. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych dowolnej przyczyny, prowadzących do zgonu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą triflurydyny/typiracylu, a placebo.

Terapia triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się z mniejszą częstością wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania leczenia - 15,3% w gr. T/T vs 20,6% w gr. PLC. Leczenie triflurydyną/typiracylem w 3L w porównaniu do placebo wiązała się ze zbliżoną częstością wystąpienia TEAE - 98,4% w gr. T/T vs 95,2% w gr. PLC, SAE - 47,6% w gr. T/T vs 36,5% w gr. PLC oraz TEAE prowadzących do zgonu - 16,9% w gr. T/T vs 7,9% w gr. PLC.

Ze względu na obecnie ograniczone możliwości leczenia przerzutowego raka żołądka, nadal istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne wśród pacjentów z mGC, na skuteczną opcję terapeutyczną w III linii leczenia. Triflurydyna/typiracyl, w porównaniu do obecnie stosowanej standardowej terapii, ograniczonej w Europie do schematów *off label* chemioterapii, 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 (Shitara 2018).

Chemioterapia powyżej 2L wiąże się z mniejszą liczbą odpowiedzi na leczenie i nie ma dowodów klinicznych wskazujących na staty 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).

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w mGC w bazie Medline (PubMed) na dzień 25.10.2022.

1.	stomach neoplasms[MeSH Terms]	107 466
2.	stomach[Text Word]	259 371
3.	gastric[Text Word]	325 559
4.	#1 OR #2 OR #3	430 761
5.	neoplasm*[Text Word]	3 177 231
6.	cancer*[Text Word]	2 166 145
7.	tumor*[Text Word]	2 217 860
8.	carcinom*[Text Word]	979 062
9.	adenocarcinom*[Text Word]	269 852
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4 520 562
11.	#4 AND #10	175 195
12.	trifluridine[Supplementary Concept]	683
13.	trifluridine[Text Word]	869
14.	typiracyl[Text Word]	411
15.	Lonsur <sup>®</sup> [Text Word]	30
16.	TAS-102[Text Word]	272
17.	trifluridine/typiracyl[Text Word]	376
18.	trifluridine[Text Word] AND typiracyl[Text Word]	396
19.	trifluridine/typiracyl hydrochloride[Text Word]	11
20.	TAS-102[Supplementary Concept]	205
21.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	936
22.	#11 AND #21	71

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w mGC w bazie Embase na dzień 25.10.2022.

1.	'stomach neoplasms'/exp	188 750
2.	stomach:ab,ti,kw	166 012
3.	gastric:ab,ti,kw	392 249
4.	#1 OR #2 OR #3	527 150
5.	'neoplasm*':ab,ti,kw	342 726
6.	'cancer*':ab,ti,kw	3 079 383
7.	'tumor*':ab,ti,kw	2 315 552
8.	'carcinom*':ab,ti,kw	1 027 503
9.	'adenocarcinom*':ab,ti,kw	262 089
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4 800 465
11.	#4 AND #10	224 227
12.	trifluridine:ab,ti,kw	918

13.	typiracyl:ab,ti,kw	742
14.	Lonsurf <sup>®</sup> :ab,ti,kw	47
15.	'tas-102':ab,ti,kw	609
16.	'trifluridine/typiracyl':ab,ti,kw	585
17.	'trifluridine and typiracyl':ab,ti,kw	71
18.	'trifluridine/typiracyl hydrochloride':ab,ti,kw	17
19.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1246
20.	#11 AND #19	144
21.	#11 AND #19 AND [embase]/lim	135

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w mGC w bazie Cochrane na dzień 25.10.2022.

1.	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	2 912
2.	(stomach):ti,ab,kw	20 346
3.	(gastric):ti,ab,kw	28 678
4.	#1 OR #2 OR #3	36 809
5.	(neoplasm*):ti,ab,kw	90 295
6.	(cancer*):ti,ab,kw	186 592
7.	(tumor*):ti,ab,kw	74 970
8.	(carcinom*):ti,ab,kw	45 877
9.	(adenocarcinom*):ti,ab,kw	12 160
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	238 731
11.	#4 AND #10	11 567
12.	(trifluridine):ti,ab,kw	277
13.	(typiracyl):ti,ab,kw	216
14.	(Lonsurf <sup>®</sup> ):ti,ab,kw	31
15.	(TAS 102):ti,ab,kw	410
16.	(trifluridine typiracyl):ti,ab,kw	212
17.	(trifluridine AND typiracyl):ti,ab,kw	212
18.	(trifluridine typiracyl hydrochloride):ti,ab,kw	53
19.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	575
20.	#11 AND #19	52

## 8.2 Kryteria Cook'a

Tab. 38. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997)

Kryteria Cook'a	pCODR 2020	Huang 2021	Pan 2020	Tomita 2020
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak	Tak	Tak	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak	Tak	Tak	Tak
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	Tak	Tak	Tak	Tak
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tak	Tak	Tak	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak	Tak	Tak	Tak



Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	5/5	5/5	5/5	5/5
--	-----	-----	-----	-----

## 8.3 Skala AMSTAR

Tab. 39. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Kod badania
<p><b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b> Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy
<p><b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b> Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	
<p><b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b> Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	
<p><b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	
<p><b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b> <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b> Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	
<p><b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b> <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów</i></p>	

Pytanie	Kod badania
<i>jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i>	
<b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b> <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i>	
<b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b> W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności $\chi^2$ ). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i>	
<b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b> Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i>	
<b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b> Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i>	
<b>Podsumowanie wyników</b>	liczba punktów/11

## 8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zasłepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zasłepienie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji



- poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selekttywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Huang 2021	Huang M, Li J, Yu X et al. Comparison of Efficacy and Safety of Third-Line Treatments for Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review With Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Front Oncol.</i> 2021;11:734323.
Pan 2020	Pan WT, Zhou SN, Pan MX et al. Role of Systemic Treatment for Advanced/Metastatic Gastric Carcinoma in the Third-Line Setting: A Bayesian Network Analysis. <i>Front Oncol.</i> 2020;10:513.

Kod badania	Referencja
pCODR 2020	pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Clinical Guidance Report, Trifluridine-Typiracyl (Lonsurf <sup>®</sup> ) for Gastric Cancer, March 24, 2020
Tomita 2020	Tomita Y, Moldovan M, Chang Lee R et al. Salvage systemic therapy for advanced gastric and oesophago-gastric junction adenocarcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(11).

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
He 2021	He X, Zhang T, Wu L, Wu Y, Zhou X. The effect of trifluridine/typiracyl for patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2021;100(2):e24110.	Protokół przeglądu systematycznego.
Lopez 2020	Lopez CA, Azimi-Nekoo E, Chung SY et al. Meta-analysis and systematic review of the cardiotoxicity of TAS-102. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38(15).	Abstrakt.

## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
TAGS	Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/typiracyl versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2018;19(11):1437-48.
	Taberero J, Alsina M, Shitara K et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/typiracyl in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. <i>Gastric Cancer</i> . 2020;23(4):689-98.
	Taberero 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. <i>ESMO Open</i> . 2021;6(4):100200.
	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. EMA/479870/2019. International non-proprietary name: trifluridine / typiracyl. 25 July 2019.
	Nct. Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500043">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500043</a> . 2015.

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Dayyani 2022	Dayyani F, Tam K, Kim EJ et al. A phase 1b multicenter study of TAS-102 in combination with irinotecan in patients with advanced recurrent or unresectable gastric and gastroesophageal adenocarcinoma after at least one line of treatment with a fluoropyrimidine and platinum-containing regimen. <i>Medical Oncology</i> . 2022;39(5).	Niewłaściwa interwencja - triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z irynotekaniem
Mizukami 2022	Mizukami T, Minashi K, Hara H et al. An exploration of trifluridine/typiracyl in combination with irinotecan in patients with pretreated advanced gastric cancer. <i>Invest New Drugs</i> . 2022;40(3):614-21.	Niewłaściwa interwencja - triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z irynotekaniem
NCT05476796	Nct. Oxaliplatin in Combination With Trifluridine/Typracyl or 5-fluorouracil in Frail Patients With Advanced, Recur-	Niewłaściwa interwencja - triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z oksaliplatyną



Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	rent or Metastatic Gastric, Oesophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05476796">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05476796</a> . 2022.	
Pfeiffer 2022	Pfeiffer P, Yilmaz M, Nordmark M, Möller S, Elle I, Ladekarl M, et al. O-4 Trifluridine/tipiracil (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with pretreated metastatic esophago-gastric adenocarcinoma (mEGA): A Danish randomized trial (LonGas). <i>Annals of Oncology</i> . 2022;33:5380.	Abstrakt - niewłaściwa interwencja
Sakamoto 2022	Sakamoto Y, Narita Y, Misumi T, Matsuoka H, Tanioka H, Kawakami T, et al. O1-6 REVIVE study: An observational study in chemotherapy (CTx) after nivolumab (NIVO) for advanced gastric cancer (AGC). <i>Annals of Oncology</i> . 2022;33:5468.	Abstrakt - niewłaściwa interwencja
Mare 2022	Mare M, Memeo L, Colarossi C, Giuffrida D. Third- and Late Line Treatments of Metastatic Gastric Cancer: Still More to Be Done. <i>Curr Oncol</i> . 2022;29(9):6433-44.	Publikacja przeglądowa
Pavlakis 2022	Pavlakis N, Tincknell G, Lim LE, Muro K, Obermannova R, Lorenzen S, et al. European-Australasian consensus on the management of advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer: current practice and new directions. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2022;14:17588359221118874.	Publikacja przeglądowa
Voutsadakis 2022	Voutsadakis IA. Biomarkers of trifluridine-tipiracil efficacy. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2021;10(23).	Publikacja przeglądowa
EPOC1201	Bando H, Doi T, Muro K et al. A multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). <i>Eur J Cancer</i> . 2016;62:46-53.	Populacja japońska.
Hosokawa 2019	Hosokawa A, Shitara K, Nishikawa K et al. The results of Japanese subgroup analyses from TAGS: a phase 3 study of FTD/TPI (TAS-102) in heavily pretreated mGC. <i>Annals of Oncology</i> . 2019;30:vi89.	Nie spełnia kryteriów kwalifikacji do głównej części opracowania - analiza w podgrupach.
Ilson 2020	Ilson DH, Taberero J, Prokharau A et al. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil Treatment in Patients With Metastatic Gastric Cancer Who Had Undergone Gastrectomy: Subgroup Analyses of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> . 2020;6(1):e193531.	Nie spełnia kryteriów kwalifikacji do głównej części opracowania - analiza w podgrupach.
Lam 2020	Lam JYC, Choo SP, Tai DW, Tan IBH, Tham CK, Koo WH, et al. What is the value of third-line chemotherapy in advanced gastroesophageal cancer? A 5-year retrospective analysis at a single center. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> . 2020;16(1):23-7.	Populacja Singapuru.
Mansoor 2021	Mansoor W, Arkenau HT, Alsina M et al. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study. <i>Gastric Cancer</i> . 2021;24(4):970-7.	Nie spełnia kryteriów kwalifikacji do głównej części opracowania - analiza w podgrupach.
Ogata 2020	Ogata T, Narita Y, Kumanishi R, Nakazawa T, Matsubara Y, Kato K, et al. P-158 Clinical impact of oral intake in third-line treatment for advanced gastric cancer. <i>Annals of Oncology</i> . 2020;31:5141.	Abstrakt - populacja japońska.
Ogata 2020a	Ogata T, Narita Y, Kumanishi R, Nakazawa T, Matsubara Y, Nozawa K, et al. Clinical impact of oral intake on second-line treatment of advanced gastric cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38(15).	Abstrakt - populacja japońska.
Omori 2022	Omori T, Sakai D, Fumita S, Fujita J, Kawabata R, Matsuyama J, et al. Effectiveness of third-or later-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer: Results from an observational retrospective study in Japan. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2022;40(4 SUPPL).	Abstrakt - populacja japońska.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Saif 2021	Saif MW, Becerra CR, Fakih MG et al. A phase I, open-label study evaluating the safety and pharmacokinetics of trifluridine/typiracyl in patients with advanced solid tumors and varying degrees of renal impairment. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2021;88(3):485-97.	Badanie fazy I.
Sakai 2022	Sakai D, Omori T, Fumita S, Fujita J, Kawabata R, Matsuyama J, et al. Real-world effectiveness of third- or later-line treatment in Japanese patients with HER2-positive, unresectable, recurrent or metastatic gastric cancer: a retrospective observational study. <i>Int J Clin Oncol.</i> 2022.	Populacja japońska.
Shitara 2018 corr	Correction: Trifluridine/typiracyl versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial ( <i>The Lancet Oncology</i> (2018) 19(11) (1437-1448), (S1470204518307393) (10.1016/S1470-2045(18)30739-3)). <i>The Lancet Oncology.</i> 2018;19(12):e668.	Korekta publikacji.
Shitara 2021	Shitara K, George B, Taieb J, Sundar R, Fakih M, Makris L, et al. The impact of prior therapies on outcomes with trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in the phase III TAGS trial. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2021;39(3 SUPPL).	Abstrakt
Shitara 2022	Shitara K, Doi T, Hosaka H et al. Efficacy and safety of trifluridine/typiracyl in older and younger patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: subgroup analysis of a randomized phase 3 study (TAGS). <i>Gastric Cancer.</i> 2022;25(3):586-97.	Nie spełnia kryteriów kwalifikacji do głównej części opracowania - analiza w podgrupach.
Tabernero 2021a	Tabernero J, Shitara K, Zaanan A, Doi T, Lorenzen S, Van Cutsem E, et al. Trifluridine/tipiracil outcomes in third- or later lines versus placebo in metastatic gastric cancer treatment: An exploratory subgroup analyses from the TAGS study. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2021;39(3 SUPPL).	Abstrakt

## 8.9 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

### 8.9.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST

#### 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 41), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 43).

Tab. 41. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany o wielkości <math>\geq 10</math> mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <math>&lt; 5</math> mm),</li> <li>- pomiar suwmiarką <math>\geq 10</math> mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne)</li> <li>- węzły chłonne <math>\geq 15</math> mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <math>&lt; 5</math> mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej).</li> </ul>
Zmiany niemierzalne	- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica $< 10$ mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią $\geq 10$ mm ale $< 15$ mm),



	- zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalną chorobę piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).
--	---

Tab. 42. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia - wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do <10 mm	- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego, - wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<10 mm oś krótka)
częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	- $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumaryczną sumę średnic	- nd
brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. <i>non-CR/non-PD</i> )	- nd	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	- $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu), - oprócz względnego wzrostu o $\geq 20\%$ , bezwzględny wzrost musi wynosić $\geq 5$ mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych. Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebiegać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.
Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> , SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	- nd

Tab. 43. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej	Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź*
CR	CR	Brak	CR
CR	Non-CR/non-PD	Brak	PR
CR	Nie oceniane	Brak	PR
PR	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	PR
SD	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	SD
PD	Jakakolwiek	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	PD	Występują/brak	PD



Jakakolwiek	Jakakolwiek	Występują	PD
-------------	-------------	-----------	----

\* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmianie niebędących zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby

## 8.9.2 Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

## 8.9.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 (EORTC 1995).



### EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year):


	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

#### During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

<b>During the past week:</b>	<b>Not at All</b>	<b>A Little</b>	<b>Quite a Bit</b>	<b>Very Much</b>
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

**For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you**

29. How would you rate your overall health during the past week?

1      2      3      4      5      6      7

Very poor Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1      2      3      4      5      6      7

Very poor Excellent

## 8.9.4 Kwestionariusz EORTC QLQ- ST022

Poniżej zamieszczono angielską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów, specyficzny dla raka żołądka (EORTC 1995).





## EORTC QLQ – STQ22

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

<b>During the past week:</b>	<b>Not at All</b>	<b>A Little</b>	<b>Quite a Bit</b>	<b>Very Much</b>
31. Have you had problems eating solid foods?	1	2	3	4
32. Have you had problems eating liquidised or soft foods?	1	2	3	4
33. Have you had problems drinking liquids?	1	2	3	4
34. Have you had discomfort when eating?	1	2	3	4
35. Have you had pain in your stomach area?	1	2	3	4
36. Have you had discomfort in your stomach area?	1	2	3	4
37. Did you have a bloated feeling in your abdomen?	1	2	3	4
38. Have you had trouble with acid or bile coming into your mouth?	1	2	3	4
39. Have you had acid indigestion or heartburn?	1	2	3	4
40. Have you had trouble with belching?	1	2	3	4
41. Have you felt full up too quickly after beginning to eat?	1	2	3	4
42. Have you had trouble enjoying your meals?	1	2	3	4
43. Has it taken you a long time to complete your meals?	1	2	3	4
44. Have you had a dry mouth?	1	2	3	4
45. Did food and drink taste different from usual?	1	2	3	4
46. Have you had trouble with eating in front of other people?	1	2	3	4
47. Have you been thinking about your illness?	1	2	3	4
48. Have you worried about your weight being too low?	1	2	3	4
49. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
50. Have you worried about your health in the future?	1	2	3	4
51. Have you lost any hair?	1	2	3	4
52. Answer this question only if you lost any hair: If so, were you upset by the loss of your hair?	1	2	3	4

## 8.10 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 25.10.2022 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Aneks 8.7
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.5
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA). .....	24
Ryc. 2 Schemat randomizowanego badania klinicznego TAGS (protokół RCT TAGS). .....	25
Ryc. 3 Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w badaniu TAGS (Shitara 2018). .....	36
Ryc. 4 Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji leczonej triflurydyną/typiracyłem w trzeciej linii leczenia w badaniu TAGS (Tabernero 2021). .....	37
Ryc. 5 Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w badaniu TAGS (Shitara 2018). .....	38
Ryc. 6 Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji leczonej triflurydyną/typiracyłem w trzeciej linii leczenia w badaniu TAGS (Tabernero 2021). .....	39
Ryc. 7 Analiza pogorszenia stanu sprawności według ECOG w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w badaniu TAGS (Shitara 2018). .....	41
Ryc. 8 Zmiana ogólnego stanu zdrowia (GHS) w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 (Tabernero 2020). .....	44
Ryc. 9 Zmiana wartości osiąganych w domenie funkcjonowania (a) i objawów (b) w kwestionariuszu QLQ-C30 oraz module dotyczącym raka żołądka (c) kwestionariusza QLQ-STO22 (Tabernero 2020). .....	45
Ryc. 10 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem triflurydyną/typiracyłem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data). .....	62
Ryc. 11 Wpływ terapii stosowanych w drugiej linii leczenia na terapię trzeciej linii z wykorzystaniem triflurydyny/typiracylu (Shitara 2021). .....	71



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	11
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	13
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....	15
Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. ....	18
Tab. 5 Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR. ....	22
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. ....	27
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka – cd. ....	27
Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	29
Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	29
Tab. 10. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniu TAGS.* .....	30
Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania TAGS. ....	32
Tab. 12 Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania TAGS - cd. ....	32
Tab. 13 Wcześniejsze schematy terapii stosowane przez pacjentów włączonych do badania TAGS. ....	33
Tab. 14. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu TAGS.* .....	33
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	34
Tab. 16 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo w populacji ITT: przeżycie całkowite (OS). ....	35
Tab. 17 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo, stosowanych w trzeciej linii leczenia: przeżycie całkowite (OS). ....	36
Tab. 18 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo w populacji ITT: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). ....	38
Tab. 19 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo, stosowanych w trzeciej linii leczenia: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). ....	39
Tab. 20 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo w populacji ITT w badaniu TAGS: pogorszenie stanu sprawności według ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ). ....	40
Tab. 21 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo, stosowanych w trzeciej linii leczenia: pogorszenie stanu sprawności według ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ). ....	41
Tab. 22 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST.* .....	42

Tab. 23 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia (GHS).*	44
Tab. 24 Porównanie skuteczności triflurydyny/typiracylu z placebo: pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (GHS) mierzone kwestionariuszem QLQ-C30.....	47
Tab. 25 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane. ....	50
Tab. 26 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane $\geq 3$ . stopnia występujące u $\geq 1 - < 2\%$ chorych. ....	53
Tab. 27 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w trzeciej linii leczenia: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	53
Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE). ....	55
Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (STRAE). ....	55
Tab. 30 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w trzeciej linii leczenia: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	55
Tab. 31 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w trzeciej linii leczenia: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	57
Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki i przerwania leczenia. ....	58
Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu z placebo w badaniu TAGS: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	60
Tab. 34 Bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo w trzeciej linii leczenia: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. ....	61
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w mGC w bazie Medline (PubMed) na dzień 25.10.2022. ....	74
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w mGC w bazie Embase na dzień 25.10.2022.....	74
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa triflurydyny/typiracylu w mGC w bazie Cochrane na dzień 25.10.2022. ....	75
Tab. 38. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).....	75
Tab. 39. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR). ....	76
Tab. 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	77
Tab. 41. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).....	81
Tab. 42. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).....	82
Tab. 43. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).....	82

## Bibliografia

- AMSTAR** [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD 2022** ██████████ Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka. Warszawa 2022.
- Bando 2016** Bando H, Doi T, Muro K et al. A multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). *Eur J Cancer*. 2016;62:46-53.
- Casamayor 2018** Casamayor M (2018). "Targeted literature review of the global burden of gastric cancer." *ecancer* 12 (883).
- ChPL Lonsurf®** Charakterystyka produktu leczniczego Lonsurf®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Lonsurf-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Lonsurf-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 05.05.2022]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- 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.
- Eisenhauer 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
- EMA 2019** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report. EMA/479870/2019. International non-proprietary name: trifluridine / typiracyl. 25 July 2019.
- EORTC** <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-STO22-English.pdf> [dostęp: 01.07.2022]
- EudraVigilance** <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 25.10.2022]
- FAERS data** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 25.10.2022]
- 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]
- He 2021** He X, Zhang T, Wu L, Wu Y, Zhou X. The effect of trifluridine/typiracyl for patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(2):e24110.
- Huang 2021** Huang M, Li J, Yu X et al. Comparison of Efficacy and Safety of Third-Line Treatments for Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review With Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:734323.
- Kruczała 2018** Kruczała M. Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych - od RECIST 1.0 do iRECIST. <https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist> [dostęp: 21.11.2022]



- Lam 2020** Lam JYC, Choo SP, Tai DW, Tan IBH, Tham CK, Koo WH, et al. What is the value of third-line chemotherapy in advanced gastroesophageal cancer? A 5-year retrospective analysis at a single center. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2020;16(1):23-7.
- Lopez 2020** Lopez CA, Azimi-Nekoo E, Chung SY, Newman J, Shen J, Saif WM. Meta-analysis and systematic review of the cardiotoxicity of TAS-102. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15). [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.e16053](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16053) [dostęp: 23.06.2022]
- National Cancer Institute SEER Program** National Cancer Institute SEER Program. "Cancer Stat Facts: Stomach Cancer". *Stomach Cancer – Cancer Stat Facts.* [dostęp: 24.10.2022]
- NCT02500043** Nct. Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500043>. 2015.
- Pan 2020** Pan WT, Zhou SN, Pan MX et al. Role of Systemic Treatment for Advanced/Metastatic Gastric Carcinoma in the Third-Line Setting: A Bayesian Network Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:513.
- pCODR 2020** pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Clinical Guidance Report, Trifluridine-Typiracyl (Lonsurf®) for Gastric Cancer, March 24, 2020
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Protokół RCT TAGS** TAS-102. PROTOCOL TO-TAS-102-302 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY EVALUATING TAS-102 PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS WITH METASTATIC GASTRIC CANCER REFRACTORY TO STANDARD TREATMENTS. [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/43/NCT02500043/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/43/NCT02500043/Prot_000.pdf) [dostęp: 25.10.2022]
- 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.
- Saif 2021** Saif MW, Becerra CR, Fakhri MG et al. A phase I, open-label study evaluating the safety and pharmacokinetics of trifluridine/typiracyl in patients with advanced solid tumors and varying degrees of renal impairment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(3):485-97.
- Sakai 2022** Sakai D, Omori T, Fumita S, Fujita J, Kawabata R, Matsuyama J, et al. Real-world effectiveness of third- or later-line treatment in Japanese patients with HER2-positive, unresectable, recurrent or metastatic gastric cancer: a retrospective observational study. *Int J Clin Oncol.* 2022.
- Shitara 2018** Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/typiracyl versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-48.
- Shitara 2021** Shitara K, George B, Taieb J, Sundar R, Fakhri M, Makris L, et al. The impact of prior therapies on outcomes with trifluridine/typiracyl (FTD/TPI) in the phase III TAGS trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(3 SUPPL). [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.247](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.247) [dostęp: 17.08.2022]
- Tabernero 2020** Tabernero J, Alsina M, Shitara K et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/typiracyl in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. *Gastric Cancer.* 2020;23(4):689-98.

- 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.
- Tomita 2020** Tomita Y, Moldovan M, Chang Lee R et al. Salvage systemic therapy for advanced gastric and oesophago-gastric junction adenocarcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(11).
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <https://urpl.gov.pl/pl> [dostęp: 25.10.2022]