



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

- 1. Irinotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9)**
- 2. Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)**
- 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-43/2013

Warszawa, 24 stycznia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

5-FU, FU	– 5-fluorouracyl
ADR	– ang. <i>adverse drug reaction</i> – działania niepożądane
Agencja / AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	– <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMSG	– <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	– <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAP	– kapecytabina
CBR	– ang. <i>clinical benefits response</i> – odsetek korzyści klinicznych
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	– ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRTH	– chemioradioterapia
CTH	– chemioterapia
DDD	– (ang. <i>Defined Daily Dose</i>) zdefiniowana dawka dzienna
DP	– ang. <i>disease progression</i> – progresja choroby
EMA	– ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
ESMO	– <i>European Society For Medical Oncology</i>
FA	– kwas folinowy
FDA	– ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOLFIRINOX	– schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyna 85 mg/m ² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; irynotekan 180 mg/m ² i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m ² i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m ² i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m ² 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni
GEM, GCB	– gemcytabina
GGN	– górna granica normy
HAS	– <i>Haute Autorité De Santé</i>
ICD-10 -	– ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IRI	– irinotekan
IRINOGEN	– terapia skojarzona gemcytabiną i irynotekan
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPS	– skala sprawności wg Karnofsky'ego
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
NCCN	– <i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	– <i>National Cancer Institute</i>
NCI-CTC	– (ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>)
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NZGG	– <i>New Zealand Guidelines Group</i>
ORR	– ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
ORR	– ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	– przeżycie całkowite
PBAC	– <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	– przeżycie wolne od progresji choroby
PR	– ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
PTAC	– <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	– Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	– Polska Unia Onkologii
RK	– Rada Konsultacyjna
RP	– Rada Przejrzystości
RTH	– radioterapia
SD	– ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SIGN	– <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TEM	– temonolomid
TNM	– guz/węzeł/przerzut (ang. <i>tumor-node-metastases</i>)
TP	– ang. <i>tumor progression</i> – progresja guza
TR	– ang. <i>tumor response</i> – odpowiedź guza
TTP	– ang. <i>time to tumor progression</i> – czas do progresji guza
UICC	– Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów (franc. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i>)
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO	– ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	12
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	13
2.3.1.	Interwencja	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	15
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	17
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	17
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.	18
2.3.2.	Komparatory	18
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	18
3.	Opinie ekspertów.....	21
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	23
4.1.	Rekomendacje kliniczne	23
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	28
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	28
5.	Finansowanie ze środków publicznych	30
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	30
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	33
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	34
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	35
6.1.	Analiza kliniczna.....	35
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	35
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	39
6.1.2.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	44
6.1.2.2.	Bezpieczeństwo	48
6.1.2.3.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	53
7.	Podsumowanie	55
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	55
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	55
8.	Piśmiennictwo.....	61
9.	Załączniki.....	62

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego 02-10-2013 znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13
15-10-2013 znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9
- Temozolomid we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C25.9
- Kapecytabina we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C.25.9

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- programów zdrowotnych

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

- Irinotekan
- Temozolomid
- Kapecytabina

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9
- Temozolomid we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C25.9
- Kapecytabina we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C.25.9

Kategoria C - systemu ICD-10, określa nowotwory złośliwe¹

- C25 - Trzustka, nie określona
- C25.1 – Trzon trzustki
- C25.8 – Zmiana przekraczająca granice trzustki
- C25.9 – Trzustka, nie określona

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Temozolomid

- **Temodal:** Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania;
- **Temomedac:** medac; Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fehlandtstr. 3, 20354 Hamburg, Niemcy;
- **Temozolomide Hexal:** HEXAL AG; Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, Niemcy;
- **Temozolomide Hospira:** Hospira UK Ltd; Queensway Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania;
- **Temozolomide Sandoz:** Sandoz Pharmaceuticals GmbH; Raiffeisenstraße 11, 83607 Holzkirchen, Niemcy;
- **Temozolomide SUN:** Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Polarisavenue 87, 2132 JH Hoofddorp, Holandia;
- **Temozolomide Teva:** Teva Pharma B.V.; Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Holandia

Kapecytabina

- **Capecitabine Accord:** Accord Healthcare Limited
- **Capecitabine Medac:** medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
- **Capecitabine SUN :** Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V
- **Capecitabine Teva:** TEVA Pharma B.V
- **Ecansya (dawniej Capecitabine Krka):** KRKA, d.d.,
- **Xeloda:** Roche Registration Limited

Irinotekan

- **Arinotec:** Apocare Pharma GmbH
- **Campto:** Pfizer Enterprises SARL 51, Av F.Kennedy- Rond Point du Kirchberg L-1855 Luksemburg
- **Captivil:** hameln rds gmbh
- **Iricam:** US Pharmacia Sp. z o.o
- **Irinocol:** Egis Pharmaceuticals PLC
- **Irinolexan:** Flynn Pharma Ltd
- **Irinotecan Accord:** Accord Healthcare Limited,
- **Irinotecan-Ebewe:** Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG Mondseestrasse
- **Irinotecan Generics:** Mylan SA
- **Irinotecan hameln rds:** hameln rds gmbh
- **Irinotecan Hospira:** Hospira UK Limited
- **Irinotecan Kabi:** Fresenius Kabi Oncology Plc.
- **Irinotecan medac:** medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
- **Irinotecan Pharma-Data:** Pharma-Data Ltd.
- **Irinotecan Polpharma:** Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
- **Irinotecan Stada:** STADA Arzneimittel AG
- **Irinotesin:** Actavis Group hf.
- **Noxecan:** Sandoz GmbH
- **Symtecan:** SymPhar Sp. z o.o.

¹ http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70 (data dostępu 23.01.2014 r.)

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- Irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9
- Temozolomid we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C25.9
- Kapecytabina we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C.25.9

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

Pisma zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 oraz pismo z dnia 15.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 15 listopada 2013 r. (termin realizacji dla zlecenia znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13). W toku prowadzonej korespondencji Ministerstwo Zdrowia przesunęło termin realizacji zlecenia na dzień **31.01.2014 r.**

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w pismach MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., oraz piśmie znak: MZ-PLA-460-19199-49/DJ/13 w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do: oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja

Kod ICD-10: C25 określa nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: **C25.1** – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), **C25.8** – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), **C25.9** – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

Zaawansowanie raka trzustki ocenia się zgodnie z klasyfikacją UICC (przedstawioną w poniższej tabeli). Poza tym w praktyce stosuje się podział na stadium choroby: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III) oraz rozsiewu (stopień IV).

Tabela 1 Definicje cech TNM w raku trzustki według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny
T1	Guz ograniczony do trzustki o średnicy ≤ 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki o średnicy > 2 cm
T3	Guz przekraczający granice trzustki, ale bez naciekania pnia trzewnego i tętnicy krezkowej górnej
T4	Guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krezkową górną
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych*
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do węzłów chłonnych
M	Przerzuty odległe narządów
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

*Do regionalnych węzłów chłonnych zalicza się następujące grupy w zależności od lokalizacji guza: górne — powyżej głowy i trzonu trzustki; dolne — poniżej głowy i trzonu trzustki; przednie — trzustkowo-dwunastnicze przednie, odźwiernikowe (tylko dla raka głowy trzustki) i kręzkowe bliższe; tylne — trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego i kręzkowe bliższe; śledzionowe — węzły śledziony i ogona trzustki (tylko dla raka trzonu i ogona trzustki); trzewne — w sąsiedztwie pnia trzewnego (tylko dla raka głowy trzustki).

Tabela 2 Klasyfikacja zaawansowania raka trzustki według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Każde N	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Źródło: PUO 2011

Epidemiologia

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem.

Źródło: Szczeklik 2012, PUO 2011

Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka rozwoju nowotworów trzustki zalicza się:

1. palenie tytoniu – wiąże się z 25-29% przypadków tego nowotworu, ryzyko zwiększa się wraz z liczbą wypalanych papierosów, zmniejsza się natomiast dopiero 15 lat po zaprzestaniu palenia;
2. przewlekłe zapalenie trzustki – powoduje wzrost ryzyka 15-25x, zaś w przypadku dziedzicznego zapalenia trzustki nawet 50-70x (stanowi on <1% przypadków wszystkich zachorowań na raka trzustki);
3. predyspozycja genetyczna – odpowiedzialna za 5-10% przypadków;
4. otyłość – względne ryzyko zachorowania na raka trzustki jest zależne do BMI i wynosi 1,13-1,45 (na każdy przyrost BMI o 5kg/m² ryzyko wzrasta o 6% u mężczyzn i 12% u kobiet);
5. cukrzyca – jest ona zarówno czynnikiem predysponującym, jak również wczesnym objawem raka trzustki.

Rak trzustki powstaje na skutek akumulacji nabytych mutacji wielu genów, które przypuszczalnie pojawiają się w określonej kolejności. W kolejnych etapach zmian genetycznych towarzyszyć może pojawianie się prekursorowych zmian morfologicznych (tzw. trzustkowa śródnabłonkowa neoplazja). Najczęściej pojawiającą się zmianą genetyczną jest mutacja onkogenu *K-ras* (85-100% przypadków raka trzustki). Obserwuje się również występowanie mutacji genów supresorowych: *P16 (CDKN2A)*, *TP53* i *MADH4*.

Nowotwór trzustki najczęściej rozwija się w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

Źródło: Szczeklik 2012

Obraz kliniczny

Wczesne objawy nowotworów trzustki są nieswoiste. Chorzy odczuwają: dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, biegunkę, nudności. Natomiast bardziej swoiste symptomy choroby pojawiają się, gdy guz osiąga duże rozmiary. Pacjenci zgłaszają wówczas: ból (u 80% chorych), zmniejszenie masy ciała (u ok. 90% chorych w chwili rozpoznania choroby), żółtaczkę (u 50% chorych, a w przypadku lokalizacji w głowie trzustki u 80%), cukrzyca lub nietolerancja glukozy (u 20-60% chorych), ostre zapalenie trzustki (poprzedza rozpoznanie u ok. 13% chorych), osłabienie oraz inne objawy.

Źródło: Szczeklik 2012

Diagnostyka

Celem wstępnej diagnostyki są: potwierdzenie rozpoznania, ocena stopnia zaawansowania choroby i jej resekcyjności oraz stanu chorego, co umożliwi ustalenie planu leczenia.

W celu rozpoznania nowotworów trzustki wykonuje się:

1. badania pomocnicze, takie jak:
 - a. badania laboratoryjne (w późniejszym okresie choroby obserwowana jest: cholestaza – u ok 50% chorych, niedokrwistość, hypoalbuminemia);
 - b. badania obrazowe: USG, tomografia komputerowa, endoskopowa ultrasonografia (EUS), Endoskopowa Cholangiopankreatografia Wsteczna (ECPW), Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP, ang. *magnetic resonance cholangiopancreatography*);
 - c. badania morfologiczne (90% przypadków to rak gruczołowy z komórek przewodu trzustki);
2. cytologiczne potwierdzenie rozpoznania wykonanego na podstawie badań obrazowych jest konieczne u chorych niekwalifikujących się do operacji lub przed rozpoczęciem paliatywnej chemioterapii. Wykonuje się przezskórną aspiracyjną cytologiczną biopsję cienkoigłową (BAC), która pozwala na zróżnicowanie nowotworu z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) oraz autoimmunologicznym zapaleniem trzustki.
3. W celu oceny resekcyjności stosuje się: laparoskopię (która w połączeniu z laparoskopowym USG umożliwia wykrycie drobnych przerzutów) oraz PET (dający możliwość wykrycia przerzutów, niewidocznych w innych badaniach obrazowych).

Źródło: Szczeklik 2012, PUO 2011

Leczenie i cele leczenia

Zgodnie z treścią wytycznych PUO: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego **leczenia operacyjnego**, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.” Zwykle stosowaną metodą leczenia operacyjnego jest radykalna pankreatoduodenektomia metodą Kauscha i Whipple’a (umożliwiająca uniknięcie pooperacyjnej cukrzycy), pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego wspólnego wraz z końcowym odcinkiem przewodu wątrobowego wspólnego, dwunastnicy z początkowym odcinkiem jelita krętego oraz części odźwiernikowej żołądka, bądź metodą Traverso (z oszczędzeniem odźwiernika).

Wykazano, iż zastosowanie uzupełniającej chemioterapii (CTH) lub radioterapii (RTH) w niewielkim stopniu poprawiają wyniki leczenia wczesnego raka trzustki.

Po resekcji stosuje się **leczenie wspomagające** – najczęściej jest to CTH z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH i RTH.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się **leczeniu paliatywnemu**, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM). Dokładny opis zalecanych metod leczenia raka trzustki znajduje się w rozdziale: 4.1. *Rekomendacje kliniczne*.

Źródło: Szczeklik 2012, PUO 2011

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rozpoznanie wg ICD10: C25 – nowotwór złośliwy trzustki

Rokowanie u chorych na raka trzustki jest zależne głównie od możliwości wykonania resekcji. Jednakże jest ona możliwa jedynie u mniej niż 20% pacjentów. U ok. 80% operowanych chorych w ciągu 1-2 lat od zabiegu następuje zgon, zaś 5-letnie przeżycie osiąga jedynie 10-20% pacjentów.

U chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego następuje szybki wzrost miejscowy guza oraz jego rozprzestrzenienie się do węzłów chłonnych i wątroby. Występuje u nich ból, osłabienie oraz wyniszczenie organizmu, jak również powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. Średni czas przeżycia od chwili rozpoznania choroby wynosi 6-10 mies. (u chorych z miejscową zaawansowaną chorobą, bez przerzutów), oraz 3-6 mies. (w przypadku przerzutów).

Źródło: Szczeklik 2012, PUO 2011

W opinii prof. Krzakowskiego zaawansowany rak trzustki wiąże się z: przedwczesnym zgonem, niezdolnością do samodzielnej egzystencji, niezdolnością do pracy, przewlekłym cierpieniem oraz obniżeniem jakości życia. Natomiast w stanowisku PUO, przygotowanym przez ██████████, jako następstwa zaawansowanego nowotworu trzustki, podano: przedwczesny zgon oraz obniżenie jakości życia chorego. ██████████ podkreślił, iż za powyższym przemawiają wyniki badania Conroy 2011, opisanego szerzej w podrozdziale 6.1. *Analiza kliniczna.*

Źródło: *Opinia ekspercka prof. Krzakowskiego, oraz opinia ekspercka ██████████ (ekspert PUO)*

W 2011 r. w Polsce rozpoznano 3290 nowych przypadków (po 1645 u każdej z płci) nowotworów złośliwych trzustki (C25), co jest zbliżoną liczbą nowych zachorowań w odniesieniu do poprzednich dwóch lat (2010 r.: 3254 przypadków, 2009 r.: 3227 przypadków).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności oscylował w tych latach granicy: 5,8-6,1 (u mężczyzn) oraz 3,9-4,0 (u kobiet). Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów, spowodowanych nowotworami złośliwymi trzustki (C25) w latach: 2011-2009 w populacji męskiej wynosił średnio 8,1, zaś w populacji kobiet: 5,1.

Tabela 3. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C25 Nowotwór złośliwy trzustki (nie wyszczególniono kodów C25.1, C25.8 i C25.9)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
standaryzowany współczynnik zachorowalności	3,9	6,1	4,0	5,8	4,0	5,8
standaryzowany współczynnik śmiertelności	5,2	8,5	5,2	8,1	4,9	7,6

Źródło: *Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://epid.coi.waw.pl/krm/>*

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Świadczenie „chemioterapia niestandardowa” jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodem ICD-10.²

Opis programu terapeutycznego stanowi załącznik nr 38 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

Natomiast wytyczne realizacji tego świadczenia stanowią pkt 4 do w/w opisu terapeutycznego programu zdrowotnego.

Ponadto w nowelizacji ustawy z dnia 6 listopada 2013 o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustawy (Dz.U.z 2013 poz .1290) obecny program chemioterapii niestandardowej na dotychczasowych zasadach zostaje przedłużony do końca grudnia 2014 roku.

Źródło: *Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne*

Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

USTAWA z dnia 11 października 2013 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (..) (Dz.U.z 2013 poz .1290)

² Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

W opinii obu ekspertów stosowanie wnioskowanej technologii medycznej w analizowanym rozpoznaniu zapobiega przedwczesnemu zgonowi. Ponadto w opinii prof. Krzakowskiego poprawia również jakość życia (jednakże bez istotnego wpływu na jego długość), zaś zgodnie ze stanowiskiem [REDAKTOR]: ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia. Prof. Krzakowski uzasadnił swoje stanowisko w sposób następujący: „u części chorych na zaawansowanego raka gruczołowego trzustki zastosowanie paliatywnej chemioterapii może opóźnić wystąpienie progresji choroby i zgonu z powodu nowotworu oraz poprawić przejściowo jakość życia”. Natomiast [REDAKTOR] powołuje się w uzasadnieniu na wyniki badania Conroy 2011.

Komentarz analityka AOTM:

Należy jednak podkreślić, iż w świetle treści przedstawionych stanowisk ekspertów, w których to stwierdzają oni, iż uzasadnione jest jedynie finansowanie irinotekanu, zaś w przypadku temozolomidu i kapecytabiną nie jest uzasadnione z uwagi na brak perspektywnych badań klinicznych potwierdzających jednoznacznie wartość zastosowania tych substancji w analizowanym rozpoznaniu. W związku z powyższym należy przypuszczać, iż przedstawione powyżej opinie o wpływie ocenianej technologii na stan zdrowia obywateli odnosi się jedynie do irinotekanu.

Źródło: Opinia ekspercka prof. Krzakowskiego, oraz opinia ekspercka [REDAKTOR] (ekspert PUO)

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych świadczeniem alternatywnym do ocenianej technologii medycznej (irinotekanu w schemacie FOLFIRINOX) jest chemioterapia gemcytabiną (w monoterapii lub skojarzeniu np. z cisplatiną lub oksaliplatiną), która jest aktualnie najczęściej stosowaną chemioterapią paliatywną. Szerzej opis alternatywnych świadczeń, stosowanych w leczeniu nowotworu złośliwego trzustki, został przedstawiony w podrozdziale: 4.1. Rekomendacje kliniczne.

Źródło: Opinia ekspercka prof. Krzakowskiego, oraz opinia ekspercka [REDAKTOR] (ekspert PUO)

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zawarto dane epidemiologiczne przedstawione przez ekspertów praktyki klinicznej w opiniach, nadesłanych przez nich do Agencji. Zgodnie ze swoim negatywnym stanowiskiem dla dalszego finansowania temozolomidu oraz kapecytabiny eksperci nie przedstawili rocznej liczby pacjentów, u których mógłby być one stosowane.

Tabela 4 Dane epidemiologiczne dla analizowanego rozpoznania (ICD-10: C25) oraz roczna liczba pacjentów z tym rozpoznaniem, u których możliwe jest zastosowanie irinotekanu, w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Chorobowość	Zapadalność	Liczba pacjentów, u których można zastosować irinotekanu w ciągu roku
Prof. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	ok. 3800 chorych z rozpoznaniem raka trzustki (ICD-10: C25) rocznie	ok. 3300 zachorowań na raka trzustki (ICD-10: C25) rocznie	ok. 300 chorych rocznie (niski odsetek w stosunku do ogólnej liczby wynika z charakterystyki raka trzustki – większość stadium zaawansowane w chwili ustalenia rozpoznania oraz niezadowalający stan sprawności, istotny ubytek ciężaru ciała i/lub współwystępowanie poważnych chorób dodatkowych).
[REDAKTOR] Ekspert PUO.	6000	5000	500 [dane szacunkowe]

Źródło: Opinia ekspercka prof. Krzakowskiego, oraz opinia ekspercka [REDAKTOR] (ekspert PUO)

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 r. w Polsce zarejestrowano łącznie 3290 nowych przypadków nowotworów złośliwych trzustki (C25).

Tabela 5. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C25 Nowotwór złośliwy trzustki (nie wyszczególniono kodów C25.1, C25.8 i C25.9)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Nowotwór złośliwy trzustki	1563	1664	1628	1626	1645	1645

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/km>

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencja

Tabela 6. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej: IRINOTEKAN

Substancja czynna	Irinotekan (IRI)
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01 XX 19, Inne leki przeciwnowotworowe
Dawka DDD	bd
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Dawkowanie na podstawie ChPL Irinotecan Polpharma	<p>Do stosowania wyłącznie u dorosłych. Po rozcieńczeniu, roztwór irinotekanu do wlewu dożylnego należy podawać do żyły obwodowej lub głównej</p> <p><u>- Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych):</u> Zalecana dawka irinotekanu wynosi 350 mg/m² pc. podawana raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 min.</p> <p><u>- Terapia wielolekowa (u pacjentów wcześniej nieleczonych)</u> Bezpieczeństwo i skuteczność irinotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały określone w następującym schemacie dawkowania: Irinotekan z 5-FU/FA w schemacie co 2 tyg. Zalecana dawka IRI wynosi 180 mg/m² pc. podawana raz na 2 tyg. we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po którym podaje się we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-fluorouracyl. Zasadniczo, stosuje się tę samą dawkę IRI co w ostatnich cyklach wcześniej stosowanej terapii wielolekowej z IRI. Nie wolno podawać IRI wcześniej niż 1 godz. po zakończeniu infuzji cetuksymabu. IRI może być podawanych w skojarzeniu z cetuksymabem, bewacyzumabem oraz kapecytabiną.</p> <p><u>- Modyfikacje dawkowanie:</u> IRI należy podawać po odpowiednim zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali toksyczności NCI-CTC (ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>) i całkowitym ustąpieniu biegunki, związanej z podawaniem leku. Dawkę IRI i 5-FU (jeżeli jest stosowany) należy zmniejszyć w kolejnym kursie CTH, w zależności od najwyższego stopnia działań niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie IRI można opóźnić o 1-2 tyg. do ustąpienia ADR związanych z lekiem. Dawkę IRI i (lub) 5-FU należy zmniejszyć o 15-20% w przypadku wystąpienia: toksyczności hematologicznej (neutropenia stopnia 4.), neutropenia z gorączką (neutropenia stopnia 3.-4. i gorączką stopnia 2.-4.), trombocytopenia i leukopenia (stopnia 4.), bądź toksyczności niehematologicznej (stopnia 3.-4.).</p>
Mechanizm działania	<p>IRI jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoiizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksyloesterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż IRI w stosunku do oczyszczonej topoiizomerazy I i o silniejszym działaniu cytotoksycznych wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoiizomerazy I przez IRI lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących widelki replikacyjne DNA i odpowiedzialnych za cytotoksyczne właściwości leku. Działanie cytotoksyczne IRI i SN-38 jest zależne od czasu i specyficzne dla fazy S.</p> <p>Poza działaniem przeciwnowotworowym, najważniejszym działaniem farmakologicznym IRI jest hamowanie acetylocholinoesterazy.</p>
Przeciwwskazania	Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelita grubego; wcześniej występująca nadwrażliwość na IRI lub na substancje pomocnicze; ciąża i karmienie piersią; stężenie bilirubiny ponad 3x> od GGN; ciężkie zaburzenie czynności szp ku; stan ogólny wg klasyfikacji WHO > 2; jednoczesne stosowanie produktów dziurawca.
Ostrzeżenia	<p>U chorych z dużym ryzykiem toksyczności (zwłaszcza w stanie ogólnym 2 wg WHO) oraz w przypadku niemożności zastosowania się pacjenta do zaleceń, dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia ADR, zaleca się stosowanie IRI jedynie, gdy spodziewane korzyści z jego podania przewyższają możliwe ryzyko.</p> <p>Istnieje również ryzyko pojawienia się opóźnionej biegunki (po upływie ponad 24 godz. od wlewu dożylnego IRI).</p>

Źródło: ChPL Irinotecan Polpharma

WHO DDD (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX19&showdescription=yes; data dostępu 17.01.2014 r.)

Tabela 7. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej: TEMOZOLOMID

Substancja czynna	Temozolomid (TEM)
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01 AX 03, Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące
Dawka DDD	nieustalona z uwagi na wysoce indywidualny schemat dawkowania oraz szeroki zakres stosowanych dawek
Postać farmaceutyczna	kapsułka twarda
Dawkowanie na podstawie ChPL Temodal	<p>- <u>Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym</u>: Temodal podaje się w skojarzeniu z celowaną RTH (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli TEM w monoterapii (okres monoterapii).</p> <p><i>Okres leczenia skojarzonego</i>: TEM podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną RTH (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą 1x/tydz. toksycność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TEM.</p> <p>Skojarzone leczenie TEM można kontynuować przez 42 dni (do 49 dni), jeśli są spełnione wszystkie wymienione warunki:</p> <p>całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ toksycność pozahematologiczna wg CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) \leq Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).</p> <p><i>Okres monoterapii</i>: 4 tyg. po zakończeniu leczenia skojarzonego TEM i RTH, rozpoczyna się monoterapię TEM, stosując ją do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m² pc. 1x/dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m² pc., o ile toksycność pozahematologiczna wg CTC w czasie 1. cyklu była \leq Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), w czasie 1. cyklu była \leq Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy zwiększać jej w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m² pc. na dobę dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W zależności od stopnia obserwowanej toksycności zmniejsza się wielkość podawanej dawki lub zaprzestaje się podawania leku.</p> <p>- <u>Dorośli pacjenci i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję</u>: Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie poddawanym wcześniej CTH TEM podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanym wcześniej CTH początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. 1x/dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. 1x/ dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksycność hematologiczna.</p> <p>- <u>Dzieci i młodzież</u>: U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TEM stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. U tych dzieci dane te są bardzo ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności TEM u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p>- TEM powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.</p>
Mechanizm działania	TEM jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z a kilacji w pozycji O6 guaniny oraz dodatkowo a kilacji w pozycji N7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.
Przeciwwskazania	nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC) lub ciężka mielosupresja.
Ostrzeżenia	<ul style="list-style-type: none">- u chorych, otrzymujących TEM w skojarzeniu z radioterapią (w 42-dniowym schemacie), obserwowano przypadki zapalenia płuc spowodowanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (ang. <i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>, PCP), dlatego też u tych pacjentów konieczne jest stosowanie środków zapobiegających powyższemu zapaleniu płuc;- chorych, leczonych TEM w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem;- nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TEM, dlatego też leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TEM.

Źródło: ChPL Temodal (ostatnia aktualizacja ChPL: 29.07.2013 r.)

WHO DDD (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01AX03&showdescription=yes; data dostępu 17.01.2014 r.)

Tabela 8. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej: KAPECYTABINA

Substancja czynna	Kapecytabina (CAP)
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01 BC 06, cytostatyk (antymetabolit)
Dawka DDD	bd
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Dawkowanie na podstawie ChPL Xeloda	<p>Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie I-ego cyklu leczenia. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Dawkę leku wylicza się w zależności od powierzchni ciała w odniesieniu do dawek początkowych 1250 mg/m² oraz 1000 mg/m².</p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p><u>Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi</u></p> <p>W monoterapii zalecana dawka początkowa CAP w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. podawana 2x/dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 mies.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p><u>Rak okrężnicy oraz rak żołądka</u></p> <p>W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej CAP do 800-1000 mg/m² pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. 2x/dobę przy podawaniu bez przerwy. Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego biologicznych produktów leczniczych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej CAP. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie CAP i cisplatyną (CIS) przed podaniem CIS należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują CAP w skojarzeniu z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami ChPL oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 mies.</p> <p><u>Rak piersi</u></p> <p>W przypadku kojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa CAP wynosi 1250 mg/m² pc. 2x/dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1 godz. wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tyg. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie CAP i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w ChPI docetakselu.</p>
Mechanizm działania	<p>CAP jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). CAP jest aktywowana w procesie ki ku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych CAP wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.</p> <p>Metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę DNA. Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.</p>
Przeciwwskazania	<p>Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami; nadwrażliwość na CAP lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub fluorouracylu; wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD); okres ciąży i laktacji; ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia; ciężka niewydolność wątroby; ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min); leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną; jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z CAP, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.</p>
Ostrzeżenia	<p>Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodysestria dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.</p>

Źródło: ChPL Xeloda (ostatnia aktualizacja ChPL: 22.07.2013 r.)

WHO DDD (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC06; data dostępu 17.01.2014 r.)

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Status Leku sierocego

Irynotekan jest uznany w Unii Europejskiej za lek sierocy we wskazaniu: leczenie glejaków, zaś **temozolomid** oraz **kapecytabina** nie mają statusu leków sierocych w UE. Natomiast **temozolomid** posiada taki status w USA w leczeniu nawracającego glejaka złośliwego.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006483.pdf (data dostępu 23.01.2014 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=TEMODAR&CFID=21486525&CFTOKEN=5fc86cadd0ca33b8-786C6CB7-A9AD-CB3A-7177869763035949> (data dostępu: 23.01.2014 r.)

Status rejestracyjny

Produkty lecznicze zawierające **irinotekan** zostały zarejestrowane w procedurze narodowej. Obecnie na terenie Polski dopuszczonych do obrotu jest 20 produktów leczniczych zawierających irinotekan (produkt leczniczy Campto jest lekiem oryginalnym, pozostałe to generyki).

Na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej zarejestrowano siedem produktów leczniczych, zawierających substancję czynną **temozolomid** oraz sześć produktów leczniczych zawierających **kapecytabinę**. Powyższe produkty lecznicze zostały przedstawione w poniższej tabeli (produkty lecznicze Temodal oraz Xeloda to leki oryginalne, zaś pozostałe produkty lecznicze to jego generyki).

Tabela 9 Zestawienie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej w UE

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać, dawka	Nr pozwolenia (data wydania pierwszego pozwolenia, przedłużenia)
Temozolomid	Temodal	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu.	EU/1/98/096/001 ; EU/1/98/096/002 ; EU/1/98/096/024 ; EU/1/98/096/025 ; (26 stycznia 1999 r., 26 stycznia 2009 r.)
	Temomedac	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu.	EU/1/09/605/001; EU/1/09/605/002 (25 stycznia 2010 r.)
	Temozolomide Hexal	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/10/616/001 ; EU/1/10/616/002 ; EU/1/10/616/025; EU/1/10/616/026 (15 marca 2010 r.)
	Temozolomide Hospira	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/10/615/001; EU/1/10/615/002 (15.03.2010 r.)
	Temozolomide Sandoz	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/10/617/001; EU/1/10/617/002; EU/1/10/617/025; EU/1/10/617/026 (15 marca 2010 r.)
	Temozolomide Sun	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/11/697/001 (5 kapsulek w butelce) EU/1/11/697/002 (20 kapsulek w butelce) EU/1/11/697/013 (5 kapsulek w blistrze) EU/1/11/697/014 (20 kapsulek w blistrze) (13 lipca 2011 r.)
	Temozolomide Teva	Kapsułka twarda: 5 mg temozolomidu	EU/1/09/606/001; EU/1/09/606/002 (28.01.2010 r.)
Kapecytabina	Xeloda	Tabletki powlekane: 150 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/00/163/001, EU/1/00/163/002 (2 lutego 2001 r., 2 lutego 2006 r.)
	Capecitabine Accord	Tabletka powlekana: 150 mg/300 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/12/762/001-003 ; EU/1/12/762/004- 006 ; EU/1/12/762/019-021; EU/1/12/762/007-009 ; EU/1/12/762/010- 012 ; EU/1/12/762/022-024 ; EU/1/12/762/013-015 ; EU/1/12/762/016- 018 ; EU/1/12/762/025-027 (20 kwietnia 2012 r.)
	Capecitabine Medac	Tabletka powlekana: 150 mg/300 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/12/802/001-014 (19 listopada 2012 r.)
	Capecitabine SUN	Tabletki powlekane: 150 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/13/831/001, EU/1/13/831/002,
	Capecitabine Teva	Tabletki powlekane: 150 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/12/761/001, EU/1/12/761/002 (20 kwiecień 2012 r.)
	Ecansya (wcześniej Capecitabine Krka)	Tabletka powlekana: 150 mg/300 mg/ 500 mg kapecytabiny	Blistry Alu-Alu: EU/1/12/763/001 (30 tabl.); EU/1/12/763/002 (60 tabl.); EU/1/12/763/003 (120 tabl.); Blistry PVC/PVDC/Alu EU/1/12/763/004 (30 tabl.);

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać, dawka	Nr pozwolenia (data wydania pierwszego pozwolenia, przedłużenia)
			EU/1/12/763/005 (60 tabl.); EU/1/12/763/006 (120 tabl.) (20 kwiecień 2012 r.)

Irinotekan (pod nazwą handlową Camptosar) został dopuszczony do obrotu na terenie USA dnia: 14 czerwca 1996 r., natomiast **temozolomid** (pod nazwą handlową Temodar) został dopuszczony do obrotu w USA dnia 11 sierpnia 1999 r., a **kapecytabina** (Xeloda) została dopuszczona do obrotu w USA 30 kwietnia 1998 r.

Źródło:

ChPL Irinotecan Polpharma

ChPL Temodal,

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR-Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf

(data dostępu: 15.01.2014 r.)

ChPL Xeloda:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR-Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf

(data dostępu: 17.01.2014 r.)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=temozolomide&category=human&isNewQuery=true (data dostępu 17.01.2014 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu 17.01.2014 r.)

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opa/OOPD_Results_2.cfm (data dostępu 17.01.2014 r.)

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4280/original/Urz_dowy_Wykaz_2013_Za_.1.pdf?1365775692 (data dostępu: 17.01.2014 r.)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

W poniższej tabeli przedstawiono wskazanie rejestracyjne ocenianych substancji czynnych.

Substancja czynna	Wskazania zarejestrowane
Irinotekan	<p>Irinotekan jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu pacjentów w zaawansowanym stadium raka jelita grubego i odbytu: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie byli dotychczas poddawani chemioterapii zaawansowanej choroby, w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem; w połączeniu z cetuksymabem – w leczeniu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami wykazującego ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego, u pacjentów, u których wcześniej nie leczono przerzutów i po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego zawierającego leczenie irinotekaniem; w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu I-ego rzutu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami. w skojarzeniu z kapecytabiną i z bewacyzumabem lub bez, jest wskazany w leczeniu I-ego rzutu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami.
Temozolomid	<ul style="list-style-type: none"> leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii; leczenie dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.
Kapecytabina	<ul style="list-style-type: none"> leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa); leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami; leczenie I-ego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny; w skojarzeniu z docetakselem wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. wskazana w monoterapii u pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Źródło: ChPL Irinotecan Polpharma, ChPL Temodal, ChPL Xeloda

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Powyższe opracowanie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania, jako świadczenia chemioterapii niestandardowej, następujących substancji czynnych, w rozpoznaniach odpowiadających kodom ICD-10:

- **Irinotekan**, w rozpoznaniach:
 - C25 – Nowotwór złośliwy trzustki;
 - C25.1 – Nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki;
 - C25.8 – Nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki;
 - C25.9 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślona;
- **Temozolomid**, w rozpoznaniu: C25.9 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślona;
- **Kapecytabina**, w rozpoznaniu: C25.9 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślona.

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zarejestrowane wskazania dla ocenianych substancji czynnych zostały opisane w punkcie 2.3.1.2 Wskazania zarejestrowane.

Źródło: ChPL Irinotecan Polpharma, ChPL Temodal, ChPL Xeloda

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Irynotekan, kapecytabina oraz temozolomid nie były dotąd przedmiotem oceny AOTM we wnioskowanych wskazaniach

2.3.2. Komparatory

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie, otrzymano natomiast 2 odpowiedzi: Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz eksperta PUO. W swoich opiniach obaj eksperci podali, iż w leczeniu nowotworów trzustki w przypadku zaprzestania finansowania ze środków publicznych ocenianych substancji czynnych, może być stosowana gemcytabina w monoterapii, które jest obecnie powszechnie stosowaną, najtańszą metodą leczenia zaawansowanego raka gruczołowego. Ponadto zdaniem eksperta Polskiej Unii Onkologii, może być wówczas podawana gemcytabina w skojarzeniu (np. z cisplatiną lub oksaliplatiną).

Również w świetle treści odnalezionych wytycznych (zarówno Polskich jak i zagranicznych) najczęściej wymienioną metodą leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki jest monoterapia gemcytabiną. Dokładny opis zaleceń wytycznych praktyki klinicznej znajduje się w podrozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż właściwym komparatorem, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, dla ocenianych substancji czynnych w analizowanym wskazaniu jest gemcytabina w monoterapii. Ponadto należy zauważyć, iż właśnie taki schemat terapii stanowił komparator we wszystkich z włączonych do Analizy klinicznej badań RCT, pomimo nieograniczenia wykonanego wyszukiwania do przyjętego w niniejszym opracowaniu komparatora.

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Przedmiotem obrad AOTM były inne interwencje stosowane w leczeniu nowotworów trzustki. Opracowane stanowiska i rekomendacje dotyczyły głównie wskazań zakwalifikowanych do kodu wg ICD-10: C25.4 – nowotwór złośliwy części wewnątrzwydzielniczej trzustki, a w przypadku erlotynibu w leczeniu przerzutowego raka trzustki.

Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	Ewerolimus

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Ewerolimus należy do nowoczesnych leków molekularnych umożliwiających celowaną terapię, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków poziom bezpieczeństwa stosowania. Ze względu na to, iż ewerolimus i jego komparator (sunitynib) wykazują inny profil bezpieczeństwa, eksperci widzą potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów nietolerujących sunitynibu.</p>
<p>Rekomendacja nr 87/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.”</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Ewerolimus należy do leków molekularnych umożliwiających terapię celowaną, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko i średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Lek posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków profil bezpieczeństwa. Potencjalną korzyść kliniczną z możliwości zastosowania ewerolimusu odniosą pacjenci, którzy nie tolerują sunitynibu.</p> <p>Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: PFS, OS). Prezes Agencji akceptuje sugestie RP odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.</p>
Sunitynib	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 .</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP, więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Sunityn b posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego progu opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia.</p>
Erlotynib	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 4/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Ocena efektywności klinicznej erlotynbu opiera się na wynikach tylko jednego badania randomizowanego, w którym wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, ale bezwzględna korzyść wyrażona medianą przeżycia u chorych otrzymujących erlotynib wyniosła odpowiednio 0,42 miesiąca i 0,2 miesiąca. Nie stwierdzono natomiast różnicy w jakości życia ocenianej skalą QLQ C30. Koszty uzyskania wymienionych efektów zdrowotnych są bardzo</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	wysokie i wielokrotnie przekraczają rekomendowany poziom efektywności kosztowej. Dlatego Rada uznała dalsze finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w leczeniu raka trzustki za nieuzasadnione.
Rekomendacja nr 3/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 stycznia 2010r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Przedmiotowe świadczenie opieki zdrowotnej obejmuje stosowanie erlotynibu w terapii skojarzonej z gemcytabiną w leczeniu przerzutowego raka trzustki. Ze względu na trudności diagnostyczne i wyjątkowo agresywny przebieg raka trzustki, większość chorych w momencie rozpoznania ma zaawansowaną postać choroby i może być leczona jedynie paliatywnie.</p> <p>Nieoperacyjny rak trzustki jest schorzeniem prowadzącym do zgonu w relatywnie krótkim czasie. Celem stosowania chemioterapii jest wydłużenie okresu przeżycia.</p> <p>Przedstawione Agencji materiały wnioskodawcy dotyczące efektywności klinicznej erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu wskazują na nieznaczne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, w stosunku do placebo (około 10 dni) i nieznacznej różnicy mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (około 6 dni) oraz braku istotnych różnic w jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami. Koszty uzyskania wymienionych efektów zdrowotnych są bardzo wysokie i wielokrotnie przekraczają rekomendowany poziom efektywności kosztowej.</p> <p>Wyniki odnalezionych przez Agencję przeglądów systematycznych zakończonych metaanalizą, porównujących wyniki monoterapii gemcytabiną z terapiami skojarzonymi są miarodajne, ale nie pozwalają na udokumentowanie istotnej przewagi efektywności klinicznej terapii skojarzonej nad monoterapią w omawianym wskazaniu. Natomiast toksyczność intensywnej chemioterapii może istotnie przewyższać korzyści płynące z ewentualnego wydłużonego przeżycia.</p> <p>Paliatywne leczenie zaawansowanej postaci raka trzustki to stan kliniczny pociągający za sobą koszty również działań niepożądanych i leczenia powikłań. Jakość życia pacjentów w istotny sposób jest zdeterminowana podstawową oceną bezpieczeństwa oraz profilem toksyczności produktu zastosowanego w terapii.</p> <p>Brak jest wystarczającej liczby wiarygodnych źródeł danych dokumentujących przewagę terapii z erlotynibem nad monoterapią w odniesieniu do przeżycia całkowitego we wnioskowanym świadczeniu. Według stanowiska Rady Konsultacyjnej analiza ekonomiczna i wpływu na budżet, ze względu na szereg czynników, nie były dla Rady wiarygodne, m.in. nie wyliczono kosztu za LYG i QALY. ICER un knięcia jednego epizodu niepowodzenia leczenia wyniósł ok. 71 tys. złotych, podczas gdy koszt za QALY opisywany w literaturze światowej wynosi 0,5 mln dolarów.</p> <p>Mimo potencjalnie korzystnego wpływu stosowania erlotynibu w terapii skojarzonej dane zawarte w materiałach przedstawionych przez wnioskodawcę opierają się na wyn kach tylko jednego badania randomizowanego i wskazują na niewielki wpływ na wydłużenie przeżycia. Wysoki koszt tej opcji terapeutycznej, niewspółmierny do osiągananej korzyści klinicznej, bezpośrednio determinuje zasadność finansowania tego schematu w leczeniu zaawansowanego raka trzustki ze środków publicznych.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o stanowisko do 8 Ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. Poniżej przedstawiono dwie opinie otrzymane od prof. M. Krzakowskiego oraz [REDAKTOWANE].

- ❖ **irinotekan** w rozpoznaniach, kody ICD-10: C25 trzustka, nie określona; C25.1 trzon trzustki; C25.8 zmiana przekraczająca granice trzustki; C25.9 trzustka, nie określona;

➤ **Prof. M. Krzakowski** - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Finansowanie irynotekanu stosowanego w ramach chemioterapii zaawansowanego raka gruczołowego trzustki **jest uzasadnione**, ponieważ w badaniu III fazy wykazano istotną statystycznie przewagę schematu FOLFIRINOX (fluorouracyl z biochemiczną modulacją folinianem wapnia, oksaliplatyna i irynotekan) nad monoterapią gemcytabiną [Conroy T i wsp. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825]. Monoterapia gemcytabiną była wcześniej uznawana za standardowe leczenie zaawansowanego raka gruczołowego trzustki [Moore MJ i wsp. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007; 25: 1960-1966]. W cytowanym badaniu z porównaniem chemioterapii według schematu FOLFIRINOX i monoterapii gemcytabiną uzyskano znamienne zwiększenie odsetka odpowiedzi (32% wobec 9%) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (6,4 miesiąca wobec 3,3, miesiąca) i czasu przeżycia ogółem (11,1 miesiąca wobec 6,8 miesiąca). Z uwagi na większą toksyczność chemioterapii według schematu FOLFIRINOX, wymienione postępowanie należy ograniczyć do chorych w dobrym stanie sprawności oraz bez znaczącego ubytku ciężaru ciała i bez współwystępowania istotnych chorób dodatkowych)”.
Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Nie dotyczy – finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu **jest uzasadnione**”.

Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:

„Finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu **jest uzasadnione**, przy czym powinno dotyczyć jedynie chorych na zaawansowanego raka gruczołowego trzustki (przede wszystkim – stadium uogólnienia) w dobrym stanie sprawności oraz bez znaczącego ubytku ciężaru ciała i bez współwystępowania istotnych chorób dodatkowych.”

➤ [REDAKTOWANE] - Ekspert PUO

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Opinia pozytywna: Zastosowanie irynotekanu w połączeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i pochodnymi folinianu (FOLFIRINOX) stanowi najbardziej aktywny schemat terapii w zaawansowanym raku trzustki – którego skuteczność została wykazana w badaniu III fazy z losowym doбором chorych. Jednocześnie ten sposób leczenia posiada akceptowalny poziom toksyczności i akceptowalny wpływ na jakość życia. Pomimo wysokiej aktywności schemat chemioterapii nie wpływa istotnie na częstość ciężkich powikłań, m.in. nie wymaga profilaktyki pierwotnej gorączki neutropenicznej czy specyficznej terapii wspomagającej poza profilaktyką nudności i wymiotów.”

Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

Brak.

Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:

„W praktyce klinicznej chemioterapia z zastosowaniem irynotekanu w ramach programu chemioterapii FOLFIRINOX stanowi optymalny sposób leczenia z nieoperacyjnym (tj. miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku trzustki) u chorych w dobrym stanie sprawności, zachowaną wydolnością narządową i obecnymi objawami wynikającymi z postępu choroby nowotworowej. Takie zastosowanie jest powszechnie akceptowalne w praktyce klinicznej w Polsce oraz rekomendowane przez agencje europejskie i amerykańskie.”

- ❖ **temozolomid** w rozpoznaniu, kod ICD-10: C25.9 trzustka, nie określona;

➤ **Prof. M. Krzakowski** - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Nie dotyczy – finansowanie temozolomidu w przedmiotowym wskazaniu **nie jest uzasadnione**”.

Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Finansowanie temozolomidu stosowanego w ramach chemioterapii zaawansowanego raka gruczołowego trzustki **nie jest uzasadnione** – dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby wartość wspomnianego postępowania.”

Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:

„Finansowanie temozolomidu stosowanego w ramach chemioterapii zaawansowanego raka gruczołowego trzustki **nie jest uzasadnione** – dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby wartość wspomnianego postępowania.”

➤ [REDAKTOR] Ekspert PUO

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Opinia negatywna: brak badań klinicznych wskazujących na korzyść z zastosowania tego cytostatyku w tym rozpoznaniu.”

Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Brak badań klinicznych wskazujących na korzyść z zastosowania tego cytostatyku w tym rozpoznaniu.”

Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:

Brak.

❖ **kapecytabina** w rozpoznaniu, kod ICD-10: C25.9 trzustka, nie określona.

➤ **Prof. M. Krzakowski** - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Nie dotyczy – finansowanie kapecytabiny w przedmiotowym wskazaniu **nie jest uzasadnione**”.

Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu / argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Finansowanie kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii zaawansowanego raka gruczołowego trzustki **nie jest uzasadnione**, ponieważ:

- dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby większą wartość leku w porównaniu do fluorouracylu w schematach wielolekowej chemioterapii raka trzustki;
- zastąpienie fluorouracylu lekiem stosowanym doustnie (kapecytabina) nie przynosi dodatkowych korzyści pod względem łatwości prowadzenia leczenia, ponieważ inne leki w schematach wielolekowej chemioterapii są stosowane dożylnie.”

➤ [REDAKTOR] - Ekspert PUO

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Opinia negatywna: brak badań klinicznych wskazujących na korzyść z zastosowania tego cytostatyku w tym rozpoznaniu.”

Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:

„Brak badań klinicznych wskazujących na korzyść z zastosowania tego cytostatyku w tym rozpoznaniu.”

Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:

Brak.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach danych: National Guideline Clearinghouse, Trip DataBase (zastosowano filtr: guidelines), New Zealand Guidelines Group oraz Guidelines International Network (data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2014 r.).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 20.01.2014 r.): *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* (KCE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *Prescrire International*, *Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Polska Unia Onkologii* (PUO, Polska), *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK), *European Cancer Observatory* (ECO), *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *National Cancer Institute* (NCI), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

W trakcie wyszukiwania zastosowano poniższe słowa kluczowe odpowiadające ocenianym substancjom czynnym (*Irinotecan*, *temozolomide*, *capecitabine*) oraz analizowanemu rozpoznaniu: nowotwór/rak trzustki, *pancreatic cancer*.

Odnaleziono 11 zagranicznych oraz międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia nowotworów trzustki. Ponadto odnaleziono również wytyczne Polskiej Unii Onkologii odnoszące się do analizowanego problemu zdrowotnego. Z uwagi na ograniczenia czasowe zdecydowano się opisać jedynie najnowsze z odnalezionych rekomendacji klinicznych (opublikowane w przeciągu ostatnich 3 lat).

Wszystkie z odnalezionych wytycznych jako podstawową metodę leczenia raka trzustki rekomendują przeprowadzanie radykalnej operacji usunięcia części lub też całości trzustki. Najczęściej stosowaną metodą jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a. Jako zalecaną terapię adiuwantową wszystkie opisane rekomendacje kliniczne podają stosowanie monoterapii gemcytabiną (GCB) bądź 5-fluorouracylem (5-FU) z folinianem wapniowym. Natomiast w przypadku guzów nieoperacyjnych (miejscowo zaawansowanym, bądź przerzutowych) wytyczne NCI z 2013 r., ESMO-ESDO z 2012 r. oraz PUO z 2011 r. podają iż do niedawna złotym standardem była monoterapia GCB, stosowano również 5-FU z folinianem wapniowym, jednakże obecnie zaleca się rozważenie zastosowania CTH w schemacie **FOLFIRINOX** (oksalipatyna 85 mg/m² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; **irinotekan** 180 mg/m² i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m² i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m² i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m² 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni). Należy podkreślić, iż światowe wytyczne ESMO-ESDO z 2012 r. precyzują populację chorych, w której ten schemat może być zastosowany. Zgodnie z ich treścią są to chorzy ≤ 75 r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1 w skali ECOG) oraz poziomem bilirubiny ≤ 1,5 GGN (górną granicy normy). Natomiast wytyczne PUO podają, iż pomimo znacznego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jakość życia chorych jest zachowana dłużej. Ponadto jako inne metody leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki wytyczne NCCN z 2014 r. podają: **terapię skojarzoną GCB** z: nab-paklitakselem lub erlotynibem, jak również **kapecytabiną**. Zgodnie z tymi wytycznymi może być ona również podawana w monoterapii u tych chorych. Jednakże w wytycznych ESMO-ESDO z 2012 r. podkreślono, iż **z uwagi na niejednoznaczne dowody dotyczące skuteczności zastosowania terapii skojarzonej GCB z kapecytabiną nie zaleca się jej stosowania u chorych na przerzutowego raka trzustki**.

Wytyczne podają, iż brak jest ustalonego schematu terapii stosowanego w II linii leczenia. Zgodnie z polskimi wytycznymi u chorych leczonych wcześniej GCB zaleca się rozważenie zastosowania 5-FU z oksalipatyną. Natomiast zgodnie z treścią wytycznych NCCN, jeżeli w I linii chory otrzymywał schemat oparty na fluoropirymidynie, wówczas jako II linię leczenia zaleca się podawanie GCB.

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnosiła się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów trzustki.

Szczegółowy opis treści odnalezionych rekomendacji klinicznych został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we analizowanym wskazaniu

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2014*	<p>Guz operacyjny – zaleca się przeprowadzenie radykalnego leczenia operacyjnego. Zalecanymi metodami jest: pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple’a, bądź dystalna pankreatektomia. Jeżeli to możliwe <u>chorych, którzy nieotrzymywali leczenia neoadjuwantowego włącza się do badań klinicznych, albo poddaje się ich leczeniu adjuwantowemu z zastosowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - gemcytabiny (GCB), - 5-fluorouracylu (5-FU) w połączeniu z folinianem wapnia (leucovorin) - ciągły wlew 5-FU przed lub po CRTH (opartej na fluoropirymidynie lub gemcytabinie) - samą CTH: GCB [kategoria 1], 5-FU z leucovorinem [kategoria 1] lub ciągły wlew 5-FU albo kapecytabinę [kategoria 2B] <p>Natomiast u chorych otrzymujących leczenie neoadjuwantowe bez nawrotu choroby lub przerzutów zaleca się rozważenie dodatkowej CTH. Leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu 4-8 tyg. od operacji.</p> <p>Guz miejscowo zaawansowany nieoperacyjny – metodę leczenia wybiera się w zależności od stanu sprawności:</p> <p><u>I linia leczenia:</u> U chorych z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1, z dobrą kontrolą bólu, zastosowaniem protezowania dróg żółciowych z użyciem stentów oraz z odpowiednim odżywianiem) stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane); - FOLFIRINOX [kategoria 1]; - monoterapię GCB; - GCB+nab-paclitaxel [kategoria 1] lub inne terapie skojarzone oparte na GCB; - Kapecytabina lub ciągły wlew 5-FU [kategoria 2A] <p>- CRTH może być rozważona u wybranych chorych (u których nie pojawiły się przerzuty w czasie prowadzenia CTH) po wcześniejszym leczeniu odpowiednią CTH. Jednakże nie udowodniono dotychczas poprawy przeżycia u chorych u których po zakończeniu monoterapii GCB zastosowano CRTH.</p> <p>W przypadku chorych ze złym stanem sprawności podaje się GCB [kategoria 1] lub leczenie paliatywne i najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC)</p> <p><u>II linia leczenia:</u> u chorych z dobrym stanem sprawności stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane); - CTH oparta na fluoropirymidynie, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na GCB; - CTH opartą na GCB, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na fluoropirymidynie; - CRTH, jeżeli nie była ona wcześniej podawana i jeżeli progresja nowotworu nastąpiła tyko w obrębie pierwotnego umiejscowienia guza. <p>Po pogorszeniu się stanu chorego stosuje się leczenie paliatywne oraz BSC.</p> <p>Choroba przerzutowa – schemat leczenia jest wybierany na podstawie stanu sprawności chorego i jest zbliżony do tego stosowanego w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej, nieoperacyjnej. U chorych z dobrym stanem sprawności rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane); - FOLFIRINOX [kategoria 1]; - GCB+: nab-paclitaxel lub erlotynib [kategoria 1]; - leczenie skojarzone oparte na GCB; - monoterapię GCB [kategoria 1]; - kapecytabina lub ciągły wlew 5-FU [kategoria 2B] <p>Następnie, jeżeli chory zachował dobry stan sprawności jako <u>terapię ratunkową</u> zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane); - CTH oparta na fluoropirymidynie, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na GCB; - CTH opartą na GCB, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na fluoropirymidynie; - RT u chorych z ciężkim bólem opornym na leczenie narkotycznymi lekami przeciwbólowymi. <p>U chorych ze złym stanem sprawności w chwili rozpoznania choroby przerzutowej stosuje się monoterapię GCB [kategoria 1] lub leczenie paliatywne oraz BSC.</p> <p>Zgodnie z opisywanymi wytycznymi NCCN GCB może być stosowania łączenie z: nab-paclitakselem [kategoria 1], erlotyn bem [kategoria 1], kapecytabiną, cisplatyną (szczególnie u chorych z podejrzeniem dziedzicznego nowotworu) oraz w schemacie trójlekowym: z docetakselem i kapecytabiną (schemat GTX) [kategoria 2B].</p> <p>[Wszystkie przedstawione rekomendacje należą do kategorii wiarygodności dowodów 2A, chyba że wskazano inaczej.]</p>

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCI 2013	<p>Leczenie raka trzustki w stadium I i II:</p> <ol style="list-style-type: none"> operacja – radykalne wycięcie trzustki metodą: pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a, całkowita pankreatektomia (jeżeli konieczna z zastosowaniem odpowiednich marginesów) oraz dystalna pankreatektomia (dla guzów umiejscowionych w obrębie trzonu i ogona trzustki); pooperacyjna chemioradioterapia – radykalna resekcja trzustki, po której podano CTH z zastosowaniem 5-FU oraz RTH; pooperacyjna chemioterapia – radykalna resekcja trzustki, po której podano CTH z zastosowaniem GCB lub 5-FU z leucovorinem. <p>Leczenie raka trzustki w stadium III (lokalnie zaawansowany):</p> <ol style="list-style-type: none"> paliatywna operacja – utworzenie bypassów dróg żółciowych i/lub żołądka, przezskórne radiologiczne umieszczenie stentów dróg żółciowych lub endoskopowe protezowanie dróg żółciowych; chemioradioterapia – CRTH po której podaje się CTH lub CTH po której podaje się CRTH (dla chorych, u których nie stwierdzono przerzutów); chemioterapia – GCB lub GCB+ erlotynib, lub FOLFIRINOX (5-FU+ Leucovorin+ irinotekan +oksalipiatyna – na podstawie badania II/III fazy, przeprowadzonego na chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki o stanie sprawność 0-1 w skali ECOG). <p>Leczenie raka trzustki w stadium IV:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie paliatywne – leczenie przeciwbólowe (w tym polegające na chirurgicznym przerwaniu szlaków przewodzenia bólu) oraz leczenie wspomagające; a także paliatywna operacja utworzenia bypassów dróg żółciowych– utworzenie bypassów dróg żółciowych i/lub żołądka, przezskórne radiologiczne umieszczenie stentów dróg żółciowych lub endoskopowe protezowanie dróg żółciowych; chemioterapia – GCB, GCB+ erlotynib, lub FOLFIRINOX (5-FU+ Leucovorin+ irinotekan +oksalipiatyna). <p>Leczenie nawracającego raka trzustki:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie paliatywne; chemioterapia – FU lub GCB. <p>Zgodnie z treścią wytycznych aktualnie jest prowadzone badanie kliniczne 3 fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gemcytabiny w monoterapii z terapią skojarzoną gemcytabiną i kapecytabiną.</p>
Kanada	Ontario 2013 i 2011	<p>Operacyjny rak trzustki (uaktualnienie wytycznych z 2007 i 2012 r.): U chorych z operacyjnym gruczolakorakiem trzustki zaleca się zastosowanie pooperacyjnej CTH: 6-mies. cykl terapii 5-FU z kwasem foliowym, bądź monoterapii GCB. Nie potwierdzono do tej pory roli pooperacyjnej RTH, dlatego też nie jest ona zalecana u chorych, u których nie stwierdzono komórek nowotworowych w marginesach operacyjnych. Natomiast u chorych z pozytywnymi marginesami zastosowanie adiuwantowej RTH może mieć korzystny wpływ na przeżycie chorego. W wytycznych tych podkreślono również brak wystarczających dowodów uzasadniających stosowanie neoadiuwantowej CTH lub RTH, bądź zastosowania śródoperacyjnej RTH.</p> <p>Nieoperacyjny miejscowo zaawansowany rak trzustki (uaktualnienie wytycznych z 2004r r.): Zalecaną praktyką jest stosowanie połączenia CTH i RTH. Zalecanym lekiem do stosowania w połączeniu z RTH jest 5-FU podawana w postaci bolusu lub wlewu dożylnego, bądź GCB. Monoterapia GCB jest dopuszczalną metodą leczenia.</p> <p>Zastosowanie GCB w zaawansowanym raku trzustki (rekomendacja z 2005 r. zarchiwizowana w 2005 r.) Rekomenduje się podawania GCB u chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka trzustki. Wykazano bowiem poprawę przeżycia w tej populacji chorych.</p> <p>Zastosowanie schematu FOLFIRINOX jako I linii leczenia w przerzutowym raku trzustki (ang. <i>metastatic pancreatic adenocarcinoma</i>, MPA): Schemat FOLFIRINOX jest zalecany jako I linia leczenia u chorych dorosłych z MPA, o stanie sprawności 0-1 w skali ECOG oraz poziomem bilirubiny <1,5 GGN (26 mmol/l). Wykazano, iż jego zastosowanie przedłuża czas przeżycia oraz zmniejsza prawdopodobieństwo pogorszenia stanu zdrowia i jakości życia.</p>
Świat	ESMO-ESDO 2012**	<p>Jedyną skuteczną metodą leczenia jest radykalna operacja, którą można przeprowadzić jedynie u chorych ze wczesnym stadium choroby (głównie stadium I i niektóre przypadki w stadium II). Stosuje się głównie częściową pankreatoduodenektomię, a także dystalną resekcję trzustki (jeżeli guz jest zlokalizowany w trzonie lub ogonie trzustki). Niekiedy przeprowadza się również całkowitą pankreatektomię.</p> <p>Jako leczenie adiuwantowe stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6-cio mies. CTH GCB lub 5-FU [poziom dowodów I; A]; - nie zaleca się stosowania RCTH poza badaniami klinicznymi, z uwagi na brak dowodów na jakąkolwiek zaletę wynikającą ze stosowania adiuwantowej lub addytywnej CRTH w porównaniu z adiuwantową/addytywną CTH [poziom dowodów I;B]. <p>Neadiuwantowa CTH lub CRTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie powinny być one stosowane (również sama RTH) poza badaniami klinicznymi w przypadku operacyjnego guza [poziom dowodów III; B]; - chorzy u których pojawiły się przerzuty lub nastąpiła lokalna progresja w czasie neoadiuwantowej CTH nie powinni być kwalifikowani do operacji [poziom dowodów: IV, B];

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>- u chorych z nieoperacyjnym guzem zaleca się podanie GCB (w dawce 1000 mg/m² przez 30 min) [poziom dowodów I; A]. Leczenie choroby przerzutowej (IV stadium): - do niedawna GCB była standardem postępowania [poziom dowodów I;B], nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej GCB z innymi cytotoksycznymi lekami (takimi jak: 5-FU, kapecytabiną, irynotekaniem, cis- lub oksaliplatiną), z uwagi na brak znaczącego wpływu na czas przeżycia pacjentów z miejscowo zaawansowaną i przerzutową chorobą nawet w dużych badaniach RCT 3 fazy. Wyniki badań dla terapii skojarzonej GCB z kapecytabiną są niejednoznaczne; - schemat FOLFIRINOX może być rozważony do stosowania u chorych ≤ 75 r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1) oraz poziomem bilirubiny ≤ 1,5 GGN (górną granicy normy) (dla tego schematu wykazano poprawę OS u chorych z rakiem trzustki w stadium IV); - możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej GCB z erlotynibem, jednakże leczenie erlotynibem należy kontynuować jedynie w przypadku wystąpienia wysypki skórnej w ciągu pierwszych 8 tyg. leczenia; - II linia: leczenie skojarzone 5-FU z oksaliplatiną może być rozważone jako II linia leczenia, gdy w I linii stosowano GCB w monoterapii, natomiast jeżeli jako I linię leczenia chory otrzymywał CTH w schemacie FOLFIRINOX, po progresji należy rozważyć podawanie GCB jako II linii leczenia.</p>
Polska	PUO 2011	<p>Guz operacyjny (chorzy w I i II stopniu zaawansowania) – zaleca się przeprowadzenie radykalnego leczenia operacyjnego. Wykazano, iż uzupełniająca CTH lub CRTH w niewielkim stopniu poprawiają wyniki leczenia wczesnego raka trzustki. Z uwagi na towarzyszący ból poza leczeniem przeciwnowotworowym należy stosować także postępowanie objawowe. Niekiedy stosuje się leczenie neoadiuwantowe, które może doprowadzić do resekcyjności guza. Na poniższym schemacie przedstawiono postępowanie u chorych na raka trzustki w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych [Źródło: PUO 2011].</p> <pre> graph TD ZWD[Zespół wielodyscyplinary] --> R[Resekcyjny] ZWD --> GR[Granicznie resekcyjny] ZWD --> MZ[Miejscowo zaawansowany, nieresekcyjny] R --> L1[Laparotomia (laparoscopia, gdy wysokie ryzyko rozsiewu)] L1 --> R1[Resekcja] L1 --> B[Biopsja w przypadkach nieresekcyjnych] R1 --> U1[Uzupełniająca CTH, gdy R0] R1 --> U2[Uzupełniająca CRTH, gdy R1, ewent. guz głowy trzustki lub o śr. > 3 cm] B --> LW[Leczenie wstępne] GR --> L2[Laparoscopia/ /laparotomia] L2 --> LW L2 --> ZO1[Zespołenia omijające] ZO1 --> LW ZO1 --> PL1[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe] LW --> PO1[Ponowna ocena operacyjności] PO1 --> R2[Resekcja] R2 --> LU[Leczenie uzupełniające] PO1 --> PL2[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe] MZ --> ZO2[Zespołenia omijające] MZ --> LW2[Leczenie wstępne (w ramach badań klinicznych)] ZO2 --> PL3[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe] LW2 --> PO2[Ponowna ocena operacyjności] PO2 --> R3[Resekcja] R3 --> LU2[Leczenie uzupełniające] PO2 --> ZO3[Zespołenia omijające] ZO3 --> PL4[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe] </pre>

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Leczenie raka trzustki w zależności od stopnia zaawansowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stadium operacyjne – metodą z wyboru jest radykalne leczenie chirurgiczne (to jedyna metoda pozwalająca na uzyskanie wyleczenia). Najczęściej stosowaną metodą jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a lub jej modyfikacja z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso-Longmire'a, wraz z regionalną limfadenektomią. Następnie stosuje się CTH uzupełniającą z zastosowaniem gemcytabiny (GCB, lepiej tolerowana przez chorych), bądź fluorouracyl z folinianem wapniowym. Wartość uzupełniającej CRTH, samodzielnie lub w skojarzeniu z wcześniejszą CTH, oraz sekwencja i schemat leczenia są przedmiotem kontrowersji. Korzyści z CTH GCB z następową CRTH opartą na FU mogą odnosić chorzy z guzami głowy trzustki, guzami o wielkości powyżej 3 cm, a zwłaszcza po resekcjach R1. 2. Guz nieoperacyjny, stadium zaawansowania miejscowego – możliwe jest zastosowanie: paliatywnej CTH, indukcyjnej CTH z następową CRTH, indukcyjnej CRTH lub leczenia wyłącznie objawowego. Stosuje się następujące schematy chemioterapii: <ol style="list-style-type: none"> a. Gemcytabina (w leczeniu uzupełniającym): 1000 mg/m² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15.; 6 kursów co 28 dni; a. Fluorouracyl z LV (w leczeniu uzupełniającym): folinian wapniowy 20 mg/m² i.v. dzień 1.–5.; fluorouracylu 425 mg/m² i.v., dzień 1.–5.; 6 kursów co 28 dni; b. Gemcytabina: 1000 mg/m² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tyg. (tydz. 8.) kolejny cykl - w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni; c. Gemcytabina z erlotynibem: gemcytabina 1000 mg/m² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl — gemcytabina w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni; erlotynib 100 mg p.o. na dobę (leczenie ciągłe); d. FOLFIRINOX: oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; irynotekan 180 mg/m² i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m² i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m² i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m² 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni; e. Oksaliplatyna z fluorouracylem (2. linia): oksaliplatyna 85 mg/m², dzień 8. i 22.; folinian wapniowy 200 mg/m² i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; FU 2000 mg/m² wlew 24-godzinny i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; co 6 tyg. 3. Leczenie paliatywne – jego celem jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Podstawową metodą leczenia paliatywnego jest CTH. Do niedawna standardem była monoterapia GCB, ponadto badano również stosowanie GCB w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną, nie wykazano jednak jednoznacznie ich wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Natomiast dla terapii skojarzonej GCB i erlotynib wykazano dla 1. linii leczenia marginalne korzyści związane z czasem przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest znacznie wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia. Wykazano również, iż wielolekowa CTH schematem FOLFIRINOX umożliwia potrojenie odsetka odpowiedzi bezpośredniej (32 v. 9%), podwojenie czasu wolnego od progresji (6,4 v. 3,3 mies.) oraz znaczące (mediana 11,1 v. 6,8 mies.) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego względem monoterapii GCB. Jednakże stosowanie schematu FOLFIRINOX wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. W związku z powyższymi wynikami <u>zaleca się rozważenie zastosowania CTH FOLFIRINOX u wszystkich chorych na przerzutowego raka trzustki będących w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej.</u> Jako II linię leczenia (u chorych leczonych wcześniej GCB) zaleca się rozważenie CTH: FU z oksaliplatyną, jednakże skuteczność takie postępowania nie została ustalona. Leczenie objawowe – u chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolyzy splotu trzewnego.

* Przyjęte kategorie dowodów naukowych w wytycznych NCCN: **kategoria 1:** jednolity konsensus NCCN dla stanowiska, że dana interwencja jest odpowiednia, na podstawie dowodów o wysokiej jakości; **kategoria 2A:** jednolity konsensus NCCN dla stanowiska, że dana interwencja jest odpowiednia, na podstawie niższej jakości dowodów; **kategoria 2B:** osiągnięto konsensus NCCN dla stanowiska, że dana interwencja jest odpowiednia, na podstawie niższej jakości dowodów.

** Przyjęte poziomy rekomendacji oraz typy dowodów w wytycznych ESMO-ESDO: Typy dowodów naukowych: I – dowody uzyskane z metaanaliz wielu dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań, badania RCT o małej liczbie błędów fałszywie-pozytywnych oraz fałszywie-negatywnych (o wysokiej mocy); II – dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego, badania RCT o dużej liczbie błędów fałszywie-pozytywnych i/lub fałszywie-negatywnych (niska moc); III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, quazirandomizowanych badań (tj. nierandomizowanych, kontrolnych, jedno-ramiennych, kohortowych, kliniczno-kontrolnych); IV – dowody pochodzące z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań klinicznych (tj. porównawcze i korelacyjne opisowe i studia przypadków); V – dowody pochodzące ze studiów przypadku i doświadczeń praktyki klinicznej. Poziom rekomendacji: A – dowody typu I, lub spójne wnioski z wielu badań typu II, III i IV; B – dowody typu II, III i IV – z których wnioski są ogólnie spójne; C – są dostępne dowody typu II, III, IV, ale wyniki nie są zgodne; D – dostępnych jest mało dowodów lub brak systematycznych dowodów empirycznych.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 21 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia: *Haute Autorité de Santé (HAS, Francja)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia)*, *Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA, Austria)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia)*, *Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Kanada)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Kanada)*, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia)*, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Niemcy)*.

W przebiegu powyższego wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *irinotecan*, *temozolomide*, *temozolomid*, *capecitabine*. Odnaleziono jedną – **pozytywną rekomendację finansową** z Nowej Zelandii z 2012 r. (PTAC) odnoszącą się do finansowania **irinotekanu** oraz oksaliplatyny, stosowanych razem z infuzją 5-fluorouracylu (w schemacie **CTH FOLFIRINOX**) u chorych na **przerzutowego gruczolakoraka trzustki, o dobrym stanie sprawności (0-1 w skali ECOG)**. Jej dokładna treść została przedstawiona w poniższej tabeli. Nie odnaleziono natomiast żadnych rekomendacji dotyczących finansowania temozolomidu oraz kapecytabiny ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (rak trzustki). Zidentyfikowano jedynie rekomendacje dotyczące ich stosowania jedynie we wskazaniach rejestracyjnych.

Tabela 12. Rekomendacja refundacyjna dla irinotekanu w schemacie FOLFIRINOX

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PTAC 2012	Rozważanie wniosku lekarzy klinicystów dotyczącego konieczności refundowania ze środków publicznych irinotekanu i oksaliplatyny, stosowanych razem z wlewem 5-fluorouracylu (schemat FOLFIRINOX), u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki o stanie sprawności 0-1 w skali ECOG.	<p>Podkomisja wydała swoją pozytywną rekomendację na podstawie wyników prawidłowo przeprowadzonego badania <i>Conroy 2011</i>, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo schematu FOLFIRINOX względem gemcytabiny u chorych na przerzutowego raka trzustki w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG. Wykazano w nim, iż (mediana okresu obserwacji: 26,6 mies.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy otrzymujący schemat chemioterapii FOLFIRINOX vs. grupa chorych otrzymujących gemcytabinę, mieli znaczącą poprawę mediany przeżycia całkowitego (11,1 mies. vs. 6,8 mies., HR= 0,57 (95%CI: 0,45;0,73), p<0,001) oraz mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., HR= 0,47 (95%CI: 0,37;0,59), p<0,001); - u chorych otrzymujących schemat chemioterapii FOLFIRINOX zaobserwowano poprawę jakości życia; - stosowanie schematu FOLFIRINOX w porównaniu do gemcytabiny wiązało się z częstszym występowaniem toksyczności w 3 i 4 stopniu, takiej jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, biegunka oraz neuropatii czuciowej. <p>Podkomisja zauważyła, iż podawanie CTH w schemacie FOLFIRINOX wymaga częstszych infuzji oraz dłuższych czasów wlewów niżeli leczenie gemcytabiną, co może mieć wpływ na koszty ponoszone przez sektor ochrony zdrowia. Ponadto stwierdzono, iż o ile koszty leczenia przeciwbiegunkowego oraz przeciwwymiotnego będą stosunkowo niskie o tyle stosowanie filgrastimu (w leczeniu lub zapobieganiu neutropenii) może mieć wpływ na budżet płatnika publicznego.</p>

4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych oraz jedną pozytywną rekomendację refundacyjną dla stosowania irinotekanu (w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX) w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki u chorych z dobrym stanem sprawności (0-1 w skali ECOG). Ponadto zidentyfikowano również jedną pozytywną (NCCN 2014) rekomendację kliniczną dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu raka trzustki. Jednakże odnaleziono również negatywną rekomendację kliniczną (ESMO-ESDO 2012) dla jej zastosowaniu w tym wskazaniu, z uwagi na sprzeczne wyniki badań dotyczących zastosowania terapii skojarzonej gemcytabiną z kapecytabiną u chorych na przerzutowego raka trzustki. Stwierdzenie to zostało również zawarte w wytycznych PUO z 2011 r. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dla kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki.

Nie odnaleziono również żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki.

Tabela 13. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

Typ rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			IRI	Komentarz	CAP	Komentarz
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014	POZ	<u>IRI stosowany w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> (I linia leczenia), rekomendowany do stosowania w przypadku miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki.	POZ	<u>CAP w monoterapii</u> jako adiuwantowa CTH w przypadku guza operacyjnego oraz jako I linia leczenia w przypadku miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki. <u>GCB w skojarzeniu z CAP</u> u chorych na miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki.
	USA	NCI 2013	POZ	<u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> w leczeniu raka trzustki w stadium III i IV.	-	-
	Kanada	Ontario 2013 i 2011	POZ	<u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> jako I linia leczenia przerzutowego raka trzustki, u chorych o stanie sprawności 0-1 w skali ECOG oraz poziomem bilirubiny <1,5 GGN.	-	-
	Świat	ESMO-ESDO 2012	POZ	<u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> w leczeniu przerzutowego raka trzustki, u chorych ≤ 75 r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1) oraz poziomem bilirubiny ≤ 1,5 GGN. Nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej GCB z IRI.	NEG	Nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej GCB z CAP u chorych na przerzutowego raka trzustki. Wyniki dostępnych badań są niejednoznaczne.
	Polska	PUO 2011	POZ	<u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) raka trzustki oraz jako leczenie paliatywne u chorych w dobrym stanie sprawności.	-	Nie wykazano jednoznacznie skuteczności stosowania terapii skojarzonej GCB z CAP, stosowanych jako leczenie paliatywne.
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC 2012	POZ	<u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki o stanie sprawności 0-1 w skali ECOG.	nd	-

IRI – irinotekan, CAP – kapecytabina, GCB – gemcytabina, POZ – rekomendacja pozytywna, NEG – rekomendacja negatywna

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Irynotekan, temozolomid oraz kapecytabina są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach chemioterapii nowotworów jak i w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których powyższe substancje czynne są finansowane w ramach chemioterapii zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (Dz.U.13.52 z dnia 23 grudnia 2013 r.)³

W ramach programów lekowych substancja czynna kapecytabina finansowana jest ze środków publicznych w programie lekowym (kategoria - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) „Leczenie raka piersi (C50)” natomiast temozolomid jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dedykowanego programu lekowego „Leczenie glejaków mózgu (C71)”. Pacjenci są kwalifikowani do ww. programów lekowych po spełnieniu kryteriów włączenia do leczenia, natomiast poziom odpłatności dla chorego za lek w programie jest bezpłatny.

Ponadto temozolomid jest również finansowany w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii (kategoria C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu nowotworów u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do rozpoznań wg ICD-10.

Irynotekan jest refundowany ze środków publicznych w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznań wg ICD-10 dla irynotekanu dotyczy nowotworów układu pokarmowego, nowotworów układu oddechowego, nowotworów autonomicznego układu nerwowego oraz nowotworów kości i tkanki łącznej. Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

Szczegółowe zestawienie finansowanych ze środków publicznych rozpoznań wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 dla każdej z ocenianych substancji zostało przedstawione w rozdziale 9 niniejszego opracowania.

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających oceniane substancje czynne:

TEMOZOLOMID

Tabela 14. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną temozolomid DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna temozolomidum; grupa limitowa: 1080.0, Temozolomidum							
TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990805082	27	28,35	28,35	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990805105	108	113,4	113,4	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990805136	518,4	544,32	544,32	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990805150	756	793,8	793,8	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990805174	972	1020,6	1020,6	bezpłatne	0
TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990805198	1447,2	1519,56	1519,56	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672158	218,16	229,07	150,82	bezpłatne	0

³ http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_llr_23122013.pdf
<http://dziennikmz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=52> (20.01.2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672172	1090,8	1145,34	754,11	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672196	2727	2863,35	1885,28	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	5909990672219	1527,12	1603,48	1055,75	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672233	1963,44	2061,61	1357,4	bezpłatne	0
Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990716999	54,54	57,27	37,71	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	4037353009967	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	4037353009974	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	4037353009981	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=52> (20.01.2014 r.)

KAPECYTABINA

Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną kapecytabina DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna: kapecytabina; grupa limitowa 1006.0, Capecitabinum							
Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	267,79	281,18	281,18	bezpłatne	0
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1776,33	1865,15	1865,15	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=52> (20.01.2014 r.)

IRYNOTEKAN

Tabela 16. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną irynotekan DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna: irynotekan, grupa limitowa 1025.0, Irinotecanum							
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
Substancja czynna: irynotekan, grupa limitowa 1025.0, Irinotecanum							
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	237,39	249,26	249,26	bezpłatne	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	651,02	683,57	683,57	bezpłatne	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	20,44	21,46	21,46	bezpłatne	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	47,19	49,55	49,55	bezpłatne	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990766482	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990766499	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990766505	189	198,45	198,45	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990871056	36,18	37,99	37,99	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990871087	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 7,5 ml	5909990871124	129,6	136,08	136,08	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990871155	253,8	266,49	266,49	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871162	426,6	447,93	447,93	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy <http://dziennikmz.mz.gov.pl/acdetails.html?year=2013&act=52> (20.01.2014 r.)

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA substancje czynne:

- Irynotekan w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9)
- Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)
- Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C.25.9)

są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w 2013 roku wydano łącznie 2 zgody na leczenie temozolomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu, a liczba wniosków na leczenie temozolomidem w roku 2013 roku – 1 wniosek.

W latach 2012 - 2013 wydano łącznie 3 zgody na leczenie kapecytabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Natomiast liczba złożonych wniosków na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej wyniosła w latach 2012-2013 roku – 2 wnioski.

W odniesieniu do substancji czynnej irynotekan w 2012 roku złożono 11 wniosków oraz wydano tyle samo zgód na leczenie pacjentów z rozpoznaniem C25; C25.1; C25.8; C25.9. Podobnie w roku 2013 złożono 11 wniosków oraz wydano 11 zgód na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Tabela 17. Liczba wniosków i zgód na terapię temozolomidem, kapecytabiną oraz irynotekanem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C25.x oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2012			2013		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
TEMOZOLOMID	C25.9	-	-	-	1	2	105 212,88
CAPECITABINUM	C25.9	1	1	20 952,00	1	2	59 723,28
IRINOTECAN*	C25	1	1	6 534,00	2	2	10 133,64
	C25.8	1	1	3 581,08	2	1	66 281,40
	C25.1	1	1	2 330,64	2	2	7 464,22
	C25.9	7	7	56 790,52	5	6	43 920,88
IRINOTECAN^	C25	1	1	12 981	-	-	-

*w postaci chlorowodoru; ^w podaniu pozajelitowym – oznaczenia własne analityków AOTM

Źródło: korespondencja

Komentarz analityków AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia jaka jest definicja i znaczenia pozycji „wartość leku dla cyklu - zgoda”

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest w przekazanej korespondencji informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL), na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w powyższym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby wniosków oraz liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku pacjentów.

W powyższym zestawieniu nie wskazano jak mają się wartości z kolumny „liczba wniosków” - wartość: 1 (w 2013 roku) do kolumny „liczba wydanych zgód” na leczenie - wartość: 2 (w tym samym okresie). Jedynie można przypuszczać, iż 1 zgoda wydana 2013 roku, dotyczy wniosku np. złożonego na przełomie 2012/2013 roku.

Taki sposób przedstawienia danych sprawia, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie w ten sposób przekazanych danych nie jest możliwy do przeprowadzenia.

5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna gemcytabina, która została wskazana jako aktualny komparator (na podstawie opinii Ekspertów oraz obecności w wytycznych postępowania klinicznego finansowana jest ze środków publicznych w ramach chemioterapii (kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną; gemcytabina

GEMCYTABINA

Tabela 18. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną gemcytabina DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Substancja czynna: gemcytabina grupa limitowa 1020.0, Gemcitabinum							
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	72,36	75,98	75,98	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	140,4	147,42	147,42	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	170,5	179,03	104,33	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	36,78	38,62	20,87	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	372,6	391,23	208,66	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	20,74	21,78	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	64,1	67,31	67,31	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	378	396,9	208,66	bezpłatne	0

Szczegółowe zestawienie finansowanych ze środków publicznych rozpoznań wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 dla tej substancji czynnej zostało przedstawione w rozdziale 9 niniejszego opracowania.

5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Brak danych.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2014 r.): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianych technologii medycznych oraz analizowanego wskazania. Technologie medyczne zostały określone następującymi terminami:

- *irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan;*
- *temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856";*
- *capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978*

Natomiast problem zdrowotny: *Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium* pancrea* AND (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease")*.

Zastosowane strategie wyszukiwania ww. baz przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Strategie wyszukiwania zamieszczono jako *Rozdział 9* do niniejszego raportu.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu AOTM.

Tabela 19. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem nowotworu złośliwego trzustki. Uwaga analityka AOTM: wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy następujących rozpoznań wg kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 – dla irinotekanu oraz C25.9 – dla temozolomidu i kapecytabiny. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionych kodów ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii. Należy zauważyć, iż w większości z odnalezionych publikacji nie doprecyzowano lokalizacji nowotworu do części trzustki, w której/których rozwinął się nowotwór. Z uwagi na powyższe do przeglądu włączano wszystkie badania, które zostały przeprowadzone na chorych z nowotworem trzustki, które spełniały pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu.	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia, m.in.: • rozpoznanie o innymi kodzie ICD-10 niż : C.25
Interwencja	irinotekan, temozolomid, kapecytabina	Inna niż produkty lecznicze zawierające w składzie substancje czynne wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	Randomizowane badania kliniczne III fazy, przeglądy systematyczne i metaanalizy badań RCT.	Inne niż typy badań niż wymienione w kryteriach włączenia. Wykluczano również RCT II fazy, oraz badania kliniczne jednoramienne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim; • badania na ludziach; • publikacje dla których były dostępne abstrakty oraz pełne teksty. • publikacje opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia; • badania publikowane w formie abstraktu konferencyjnego lub posteru; • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych.

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono:

- dla **irynotekanu**: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do wykonanego przeglądu. Porównują one różne schematy chemioterapii, w której jednym ze stosowanych leków jest irynotekan względem gemcytabiny w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka trzustki. Jedna z włączonych publikacji (*Conroy 2011*) została wskazana również przez obu ekspertów klinicznych, jako uzasadnienie zasadności finansowania stosowania irynotekanu w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w leczeniu nowotworów trzustki u części chorych;
- dla **kapecytabiny**: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, oraz 1 metaanalizę badań RCT wykonanej dla OS, w której przedstawiono wynik metaanalizy dla porównania terapii skojarzonej GCB+CAP vs. GCB. Ponadto odnaleziono również 5 innych opracowań wtórnych (metaanaliz i przeglądów literatury), jednakże przedstawiały one wyniki badań RCT włączonych przez analityka AOTM do niniejszego przeglądu, a ponadto w przypadku metaanaliz podawały wynik metaanalizy łączny dla porównania gemcytabiny w monoterapii z gemcytabiną podawaną w skojarzeniu z lekami, będącymi pochodnymi fluoropirymidyny (w tym np. kapecytabiny, czy 5-fluorouracylu). W związku z powyższym publikacje te nie zostały opisane w poniższym opracowaniu

Nie odnaleziono natomiast przeglądów systematycznych (zawierających bądź nie metaanalizę wyników) ani pierwotnych badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nieokreślone). Stan ten jest zgodny z treścią opinii nadesłanych przez ekspertów praktyki klinicznej, którzy podkreślali brak perspektywnych badań klinicznych, potwierdzających wartość takiego postępowania. W związku z powyższym w poniższych podrozdziałach analizy klinicznej przedstawiono jedynie badania dotyczące stosowania irynotekanu oraz kapecytabiny w nowotworach trzustki.

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- brak jakichkolwiek publikacji odnoszących się do temozolomidu, stosowanego w ocenianym rozpoznaniu;
- brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących irynotekanu w ocenianych dla niego badaniach;
- w odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10. Z uwagi na powyższe należy podkreślić, iż wyniki w tych badaniach były raportowane łącznie, bez podziału na umiejscowienie guza. Dlatego też nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie efektywności klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;
- jedno z odnalezionych dla irynotekanu badań porównującego jego stosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną vs. monoterapią gemcytabiną zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków.

Ograniczenia analizy:

- Wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania nowotworów złośliwych trzustki, zgodnych z kodami ICD-10 uzależnionymi od ocenianego leku: irynotekan: C25, C25.1, C25.8, C25.9; a temozolomid i kapecytabina w C25.9. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionych kodów ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii. Należy zauważyć, iż w większości z odnalezionych publikacji nie doprecyzowano lokalizacji nowotworu do części trzustki, w której/których rozwinął się nowotwór. Z uwagi na powyższe do przeglądu włączano wszystkie badania, które zostały przeprowadzone na chorych z nowotworem trzustki, które spełniały pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu.
- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim, opublikowane w okresie ostatnich 5 lat. Ponadto ograniczono również wyszukiwanie ze względu na typ badania do badań RCT, III fazy oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 2 osoby na różnych etapach. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.

Podsumowanie

- Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy dla zastosowania irynotekanu w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:
 - na podstawie badania *Conroy 2011*: jego stosowanie w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie dłuższego przeżycia całkowitego [mediana OS wyniosła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a HR= 0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), p<0,001], dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., a HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), p<0,001]; większego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie [odpowiednio ORR: 31,6% vs. 9,4%, p<0,001]; oraz wyższego odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę przebiegu choroby [70,2% vs. 50,9%, p<0,001], przy jednoczesnym znamienne statystycznie częstszym występowaniu w tej grupie zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu ciężkości, takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia, jak również biegunka oraz neuropatia czuciowa.
 - na podstawie badań *Rocha Lima 2004* oraz *Stathopoulos 2006*: jego stosowanie w skojarzeniu z gemcytabiną (schemat IRINOgem) w porównaniu do monoterapii GEM wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie wyższego odsetka odpowiedzi guza [badanie *Rocha Lima 2004*: TR wyniósł odpowiednio: 16,1% (95%CI: 11,1%; 22,3%) vs. 4,4% (95%CI:1,9%;8,6%), p<0,001. Jednakże w żadnych z tych badań nie osiągnięto znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami dla OS, czy TTP (czasu do progresji guza), zaś częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu ramionach tych badań. Jedynie istotnie statystycznie częściej w badaniu *Stathopoulos 2006* w grupie IRINOgem vs. grupy GEM raportowano trombocytopenię w 3/4 stopniu ciężkości. Natomiast w badaniu *Rocha Lima 2004* w grupie IRINOgem częściej obserwowano biegunkę, wymioty oraz odwodnienie oraz leukopenię.
- Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy (oraz odnalezionej metaanalizy tychże badań) dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:
 - na podstawie badań: *Cunningham 2009*, *Herrmann 2007*: jej zastosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną (schemat GEM-CAP) względem monoterapii GEM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy badanymi grupami. Jedynie w analizie *post hoc* przeprowadzonej w badaniu *Herrmann 2007*, w subpopulacji chorych z dobrym stanem sprawności (90-100 punktów w skali Karnofsky'ego) wykazano znamienne statystycznie przewagę GEM-CAP względem GEM dla mediany OS (odpowiednio: 10,1 mies. vs. 7,4 mies.). Ponadto w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w 2 badaniach wykazano znamienne statystycznie przewagę terapii skojarzonej GEM-CAP względem GEM. W badaniu *Cunningham 2009* mediana PFS w grupie GEM-CAP wynosiła: 5,3 mies. vs. 3,8 mies. w grupie GEM (HR=0,78 (95%CI:0,66;0,93), p=0,004). Natomiast w badaniu *Herrmann 2007* znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami (na korzyść GEM-CAP) wykazano dla podgrupy chorych o dobrym stanie sprawności (HR= 0,69 (95%CI: 0,50;0,95), p=0,022), nie została ona jednak wykazana dla populacji ogólnej (mediana PFS w grupie GEM-CAP: 4,3 mies., zaś w grupie GEM: 3,9 mies., p=0,103). W badaniu *Cunningham 2009* wykazano istotnie statystycznie wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w grupie GEM-CAP vs. grupa GEM (odpowiednio 19,1% vs. 12,4%, p=0,034). Natomiast analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w tych badaniach wykazała, iż w grupie GEM-CAP zaobserwowano więcej przypadków neutropenii, co nie wiązało się jednak z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (ang. *Hand-foot syndrome*, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości.
 - na podstawie badania *Bernhard 2008*: nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych leczonych GEM-CAP, a grupą pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii dla jakości życia, a uzyskane odsetki korzyści klinicznych (CRB) były podobne w obu grupach (p=0,8).

-
- wyniki metaanalizy przeprowadzonej w badaniu *Cunningham 2009* oraz metaanalizy *Xie 2010*: metaanaliza wykonana przez autorów badania *Cunningham 2009* wykazała: **znamiennie statystycznie dłuższy OS, na korzyść GEM-CAP względem GEM** [HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), p=0,02]. Ponadto w metaanalizie *Xie 2010* wykazano istotnie statystycznie większą poprawę 6-mies. OS w grupie chorych, leczonych GEM-CAP względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM.
 - Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy oraz badań pierwotnych dotyczących temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone).

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Metodykę włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych opisano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Charakterystyka włączonych do analizy klinicznej badań III fazy dla irynotekanu i kapecytabiny

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna		
IRYNOTEKAN								
IRIGEM**	Rocha Lima 2004	GEM=180 IRIGEM=180 W tym: Mediana wieku 63,2 lata (zakres 38,7-81,2) dla IRINOGEN oraz 60,2 lata (zakres 32,2-82,9) dla GEM, stan sprawności ECOG 0-2, Lokalizacja i stan przerzutów: 80% pacjentów z przerzutami, 14% lokalnie zaawansowana choroba. Przerzuty w większości do wątroby 43,3% w grupie IRINOGEN oraz 46,1% w grupie GEM.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci >18 lat histologiczne lub cytologicznie potwierdzony przewodowy gruczolakorak lub nowotwór części zewnątrzwydzielniczej trzustki stan sprawności (wg ECOG): 0, 1, 2; odpowiednia czynność szpiku, wątroby, nerek; mierzalne zmiany wg RECIST 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza chemioterapia systemowa lub chemioterapia zaawansowanego raka trzustki w szczególności FU podawany w skojarzeniu z radioterapią Wcześniejsza radioterapia zmiany Ciąża lub karmienie piersią Choroby zapalne jelit Przewlekła biegunka Zmiany mózgu (chyba że takie zmiany były wcześniej napromieniowane, obecnie nie leczone kortykosteroidami, i nie wykazały żadnych klinicznych podczas oceny) Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, Niestabilna dławica piersiowa Objawowa, zastoinowa niewydolność serca, Arytmia serca Zakażenie wirusem HIV lub choroby związane z AIDS Aktywny drugi nowotwór inny niż czerniak skóry (pacjenci z innymi nowotworami złośliwymi PFS 5 lat lub dłużej), Psychiczna niedyspozycja lub choroby psychiczne, które nie pozwalały choremu na wyrażenie świadomej zgody Inne ciężkie choroby współistniejące które w opinii badacza dyskwalifikują pacjenta z badania 	<p>IRINOGEN 1,000 mg/m² GEM: podawany w 30-minutowym wlewie po którym bezpośrednio następuje podanie IRI: 100 mg/m² dożylnie w ciągu 90 minut, podawane w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu leczenia.</p>	<p>GEM monoterapia początkową dawką 1000 mg/m² raz w tygodniu przez 7 tygodni, w 8-tygodniowym indukcji leczenia, następnie co tydzień przez 3 tygodnie w cyklach 4-tygodniowych</p>	RCT, III fazy, wielośrodkowe, otwarte	<ul style="list-style-type: none"> I rzędowy PK: OS; II rzędowy PK: TTP, odpowiedź guza, CA-19-9, bezpieczeństwo, QoL

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna		
IRIGEM**	Stathopoulos 2006	GEM=70 IRIGEM=60 W tym: Mediana wieku 64 lata (zakres 381-84) dla IRINOGEN oraz 64 lata (zakres 44-83) dla GEM, stan sprawności WHO 0-2, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przewodowy gruczolakorak trzustki, I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci >18 lat histologiczne lub cytologicznie potwierdzony przewodowy gruczolakorak trzustki z określonymi mierzalnymi zmianami stan sprawności (wg WHO): 0-2 oraz oczekiwana długość życia 3 m-ce odpowiednia czynność szpiku, wątroby, nerek; brak znaczących incydentów sercowych w wywiadzie; brak zespołu złego wchłaniania. operacja była dopuszczalna, pod warunkiem, że miała miejsce co najmniej 3 tygodnie przed rekrutacją. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z aktywnym zakażeniem, pacjenci niedożywieni pacjenci z drugim pierwotnym guzem innym niż czerniak skóry lub rak szyjki macicy in situ 	IRINOGEN: GEM: (900 mg/m ² dni 1,8) +IRI: (300 mg/m ²) w dniu 8 co 3-tygodnie	GEM monoterapia (900 mg/m ² w dniach 1, 8 i 15) co 4 tygodnie	RCT, III fazy, wieloośrodkowe, ITT, pacjenci przydzielani losowo 1:1	OS; TTP ,odpowiedź guza, CA-19-9, bezpieczeństwo
NCT00112658	Conroy 2011	FOLFIRINOX, N=171 GEM, N=171 w tym: mediana wieku w grupie FOLFIRINOX: 61 lat (zakres: 25-76); GEM: 61 lat (zakres: 34-75); Stan sprawności (w skali ECOG): 0: 38,0%, 1: 61,7%, 2: 0,3% wszystkich chorych; Lokalizacja guza: Głowa trzustki: 38,0%; Trzon trzustki: 32,5%, Ogon trzustki: 26,3%, guz wieloogniskowy: 3,2%; Stent dróg żółciowych: tak: 14,3%, nie: 85,7%; mediana liczby miejsc przerzutów: 2 (zakres:1-6)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, mierzalnym przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, nieleczeni wcześniej CTH; stan sprawności wg skali ECOG: 0/1; odpowiednia funkcja szpiku (liczba granulocytów $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$); prawidłowa funkcja wątroby (bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN); prawidłowa funkcja nerek 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 76 r.ż.; endokrynologiczny gruczolakorak trzustki lub gruczolakorak trzustki w obrębie komórek zrazikowych trzustki; wcześniejsza RTH mierzalnych zmian; przerzuty do mózgu; inne nowotwory w wywiadzie; aktywna infekcja; chroniczna biegunka; klinicznie istotne choroby serca w wywiadzie; ciąża/kamienie piersią 	FOLFIRINOX: Oksaliplatyna: 85 mg/m ² , i.v. w 2godz. wlewie, po której natychmiast podaje się Leucovorin w dawce 400mg/m ² i.v., podawany w 2 godz. wlewie, w czasie którego po 30 min podaje się irinotekan, w dawce 180 mg/m ² i.v., podawany w 90min wlewie,	GEM: 1000 mg/m ² , i.v. w 30 min wlewie co tydzień przez 7 tyg. po których następował 1 tydz. przerwy, a następnie co tydzień przez 3 tyg. w kursie 4 tyg. Cykle leczenia były definiowane jako 2 tyg. okresy	RCT, II-III fazy, wieloośrodkowe (III faza przeprowadzona w 48 ośrodkach), randomizacja wykonano centralnie w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na: ośrodek, stan sprawności (0 vs. 1), lokalizację guza pierwotnego (głowa trzustki vs. trzon lub ogon trzustki)	<ul style="list-style-type: none"> I rzędowy PK: OS; II rzędowe PK: PFS, odpowiedź guza, bezpieczeństwo, QoL

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna		
					<p>przez łączn k Y, następnie natychmiast podaje się fluorouracyl w dawce 400mg/m², i.v., podawany jako dożylny bolus, po którym następuje ciągle dożylny wlew 2400mg/m² przez 46 godz. w 2 tyg. cyklach</p> <p>U chorych u których wystąpiła odpowiedź na leczenie rekomendowano jego podawanie przez 6 mies.</p>			
KAPECYTABINA								
GEMCAP	Cunningham 2009	<p>GEM, N=266 GEM-CAP, N=267</p> <p>w tym: mediana wieku w obu ramionach: 62 lata (zakres: 26-83); Stan sprawności: w skali WHO 0: 23%, 1: 58%, 2: 19%; 29% choroba miejscowo zaawansowana, 71% choroba przerzutowa; Lokalizacja pierwotnego guza: 70% głowa trzustki, 12% trzon trzustki, 10% ogon trzustki, 2% głowa i trzon trzustki, 3% trzon i ogon trzustki, 2% nieznaną; przerzuty u 71% chorych, w tym znacznej większości do wątroby (74% przerzutów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • histologiczne lub cytologicznie potwierdzony przewodowy gruczolakorak lub rak niezróżnicowany trzustki; • nieoperacyjna choroba miejscowo zaawansowana lub przerzutowa; • makroskopowo stwierdzona choroba resztkowa po usunięciu, potwierdzona pozytywnym wynikiem badania histologicznego materiału biopsyjnego pobranego z niszy guza (resekcja R2); • jednowymiarowo mierzalna zmiana, oceniona za pomocą TK; • brak wcześniejszej CTH, RTH; • wcześniejsze niestosowanie badanego leku zarówno w (neo)adiuwantowej jak i zaawansowanej chorobie; • stan sprawności (wg WHO): 0, 1, 2; • odpowiednia czynność szpiku, wątroby, nerek; • brak znaczących incydentów sercowych w wywiadzie; • brak zespołu złego wchłaniania. 	-	<p>GEM monoterapia: 1000 mg/m² i.v. w 30 min wlewie, co tydzień, przez 7 tyg., po których następowal 1 tydz. przerwy, następnie co tydzień przez 3 tyg. w cyklu 4 tyg.</p> <p>Każda z interwencji była podawana do chwili progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności. W protokole nie zaplanowano podawania RTH.</p>	<p>GEM-CAP: GEM: 1000 mg/m² i.v. co tydzień przez 3 tyg. w cyklu 4 tyg.; CAP: 1660 mg mg/m²/d (830 mg/m² 2x/dzień) przez 3 tyg. po których następowal 1 tydz. przerwy.</p>	<p>RCT, III fazy, wielośrodkowe, otwarte. Randomizacja w stosunku 1:1, za generowanej komputerowo randomizacji blokowej. Stratyfikację przeprowadzono ze względu na: stan sprawności (0, 1 vs. 2), zaawansowanie choroby (stadium III/IVA vs. IVB)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • I rzędowy PK: OS; • II rzędowy PK: PFS, ORR, toksyczność, QoL, ocena bólu.

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna		
SAKK 44/00–CECOG/PAN.1.3.001	Herrmann 2007	GEM-CAP, N=160 GEM=159 w tym: 20,7% nowotwór lokalnie zaawansowany, 79,3% choroba przerzutowa; 52,7% chorych stan sprawności:90-100 wg KPS, 47,3% KPS:60-90; 67,4% chorych odczuwało ból; u 95,0% chorych zmiana była mierzalna	<ul style="list-style-type: none"> Histologicznie/cytologicznie potwierdzony pierwotny nieoperacyjny/przerzutowy gruczolakorak trzustki; wiek > 18r.ż; stan sprawności wg skali Karnofsky'ego ≥ 60; brak wcześniejszej CTH; odpowiednia funkcja szpiku (liczba WBC $\geq 3,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl); stosowanie adiuwantowego leczenia FU razem z RTH było dozwolone, jeżeli było podawana na więcej niż 12 mies. przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do CNS; inne pierwotne nowotwory złośliwe w wywiadzie w przeciągu 5 lat, oprócz odpowiednio leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i>, albo raka podstawnokomórkowego komórek skóry; niewystarczająca funkcja wątroby (bilirubina, AST/ALT/ fosfataza alkaliczna> 5-krotna norma); klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min; zakażenia; karmienie piersią/ciąża; wiek rozrodzcy bez stosowania skutecznej antykoncepcji; ciężkie choroby towarzyszące, uniemożliwiające udział w badaniu w ocenie badacza; znana nadwrażliwość lub przewidywana ciężka reakcja na fluoropirymidyny; równoczesna terapia Sorivudine lub jej analogami; nudności w 2 st. nasilenia/ wymioty w 1 st. nasilenia (pomimo odpowiedniego leczenia); każde inne medyczne okoliczności, które mogą zmieniać wchłaniania/reagować z doustnymi lekami 	GEM-CAP: CAP: 650 mg/m ² p.o. 2x/dz. (ok. 12 godz. przerwy pomiędzy dawkami) od 1-go do 14 dnia co każde 3 tyg. GEM: 1000mg/m ² i.v. w 30 min wlewie dnia 1 i 8 co każde 3 tyg.	GEM monoterapia: 1000 mg/m ² i.v. w 30 min wlewie co tydzień przez 7 tyg., po których następował 1 tydz. przerwy, następnie co tydzień przez 3 tyg, w cyklu 4tyg	RCT, III fazy, wieloośrodkowe, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na KPS (90-100 vs. 60-80), zaawansowanie choroby (miejscowo zaawansowana vs. przerzutowa) ; obecność bólu, wymagającego leczenia farmakologicznego vs. jego brak; ośrodek	<ul style="list-style-type: none"> I rządowy PK: OS; II rządowy PK: PFS, ORR, bezpieczeństwo, QoL
SAKK 44/00–CECOG/PAN.1.3.001	Bernhard 2008 Jest to prospektywnie wykonane porównanie CBR oraz QoL chorych z badania przedstawione	GEM-CAP, N=160 GEM=159 w tym: mediana wieku w grupie GEM-CAP: 62 lata (zakres: 27-83), zaś w grupie GEM: 62 lata (zakres: 36-84); mediana średniego początkowego nasilenia bólu na przestrzeni 4 dni (wg skali	Takie jak w publikacji <i>Herrmann 2007</i> oraz: <ul style="list-style-type: none"> ocena w chwili włączenia do badania (<i>baseline</i>) uzupełnionego przez 4 dni przed randomizacją dzienniczka oraz uzupełnionego w szpitalu kwestionariusza QoL 	Takie jak w publikacji <i>Herrmann 2007</i> .	GEM-CAP: CAP: 650 mg/m ² p.o. 2x/dz. od 1-go dnia do 14 dnia GEM: 1000mg/m ² i.v. w 30 min wlewie dnia 1 i 8 co każde 3 tyg.	GEM monoterapia: 1000 mg/m ² i.v. w 30 min wlewie co tydzień przez 7 tyg., po których następował 1 tydz. przerwy, następnie co tydzień przez 3 tyg, w cyklu 4tyg.	Pierwotne badanie (publ kacja <i>Herrmann 2007</i>): RCT, III fazy, wieloośrodkowe, randomizacja ze stratyfikacją, ze względu na KPS (90-100 vs. 60-80), zaawansowanie	<ul style="list-style-type: none"> II rządowe PK w badaniu pierwotny: QoL, CBR-<i>clinical benefit response</i> – odsetek korzyści

Badanie	Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
			Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna		
	go w publikacji <i>Herrmann 2007</i>	VAS): GEM-CAP: 18 (zakres:0-92), GEM: 17 (zakres: 0-79); mediana średniego początkowego spożycia leków przeciwbólowych w przeciągu 4 dni [ekwiwalenty morfiny w mg]: GEM-CAP: 0 (zakres: 0-104); CAP: 0 (zakres: 0-101) Pozostałe punkty charakterystyki włączonych chorych takie jak w publikacji <i>Herrmann 2007</i>			Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub przez maksymalnie 24 tyg., poza przypadkami nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie mogło być wznowione w zależności od oceny badacza.		choroby (miejscowo zaawansowany vs. przerzutowy), obecność vs. brak bólu, ośrodek	klinicznych*

*CBR – odsetek korzyści klinicznych, został określony przez autorów badania, zgodnie z definicją *Burrisa i wsp.*, w którym za pierwszorzędowych kryteria wystąpienia korzyści klinicznych uznaje się ból oraz stan sprawności wg Karnofsky'ego (KPS), a jako drugorzędowe kryterium – utratę wagi. W publikacji *Bernhard 2008* uznawano, iż chory odniósł korzyść kliniczną z leczenia jeżeli: wystąpiła u niego poprawa zarówno w odniesieniu do bólu oraz KPS, bądź jeden z pierwszorzędowych parametrów był stabilny, a w drugim wystąpiła poprawa oraz w sytuacji gdy oba pierwszorzędowe kryteria były stabilne, ale nastąpił wzrost wagi ($\geq 7\%$ w odniesieniu do wartości *baseline*). Poprawę w odniesieniu do bólu stwierdzano gdy: zmniejszyła się jego intensywność ($\geq 50\%$ poprawa w odniesieniu do *baseline*) oraz zmniejszyła się ilość zażywanych środków przeciwbólowych ($\geq 50\%$ redukcja w odniesieniu do *baseline*). Natomiast poprawę w KPS oznaczała co najmniej 20 punktowa poprawa w skali Karnofsky'ego względem wartości *baseline*.

** Ze względu na brak nazwy badania w odnalezionych publikacjach, w kolumnie „Badanie” podano skrót ocenianej w danym badaniu interwencji: IRIGEM – terapia skojarzona gemcytabina+irynotekan

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Irynotekan

Tabela 21. Wyniki badań klinicznych III fazy dla irynotekanu (2 badania porównujące IRINOGEEM vs. monoterapia GEM oraz 1 badania porównujące FOLFIRINOX vs. monoterapia GEM)

Punkt końcowy		Szczegółowa charakterystyk a populacji	Badanie (grupy)								
			Rocha Lima 2004			Stathopoulos 2006			Conroy 2011		
			Populacja	IRINOGEEM N=180**	GEM N=180**	Wartość p	IRINOGEEM N=71	GEM N=74	Wartość p	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171
OS	Mediana [mies.] (95% CI)	ITT	6,3 (4,7;7,5)	6,6 (5,2;7,8)	p=0,789	6,4 (zakres 1,0- 24,4)	6,5 (zakres 1,0- 27,4)	p=0,970	11,1 (9,0; 13,1)	6,8 (5,5; 7,6)	0,57 (0,45;0,73); p<0,001
		Miejscowo zaawansowany	9,8 (7,8;15,5)	11,7 (8,7;15,2)	-	-			-		
		Przerzutowy	5,4 (4,4;6,7)	5,9 (4,6;7,1)	-	-			-		
Odsetek 12 mies. OS [%] (estymacja Kaplan-Meier)			21	22	-	24,3	21,8	-	48,4	20,6	-
TR	Potwierdzona CR+PR [%] (95%CI)	ITT	16,1 (11,1;22,3)	4,4 (1,9;8,6)	p<0,001	-			-		
		Guz miejscowo zaawansowany	25,9 (11,1;46,3)	4,2 (0,1;21,1)	-	-			-		
		Guz przerzutowy	14,9 (9,6;21,6)	4,8 (2,0;9,7)	-	-			-		
	CR***, n(%)	ITT	1,7	0	-	0	3(4,3)^		1 (0,6)	0 (0,0)	-
	PR***, n(%)	ITT	14,4	4,4	-	9 (15)	4(5,7)		53 (31,0)	16 (9,4)	-
	Choroba stabilna (SD), n(%)	ITT	-			16 (26,7)	13 (18,6)		66 (38,6)	71 (41,5)	-
	Progresja choroby (DP), n(%)	ITT	-			35 (58,3)	50 (71,4)	-	26 (15,2)	59 (34,5)	-
	ORR# [%] (95%CI)	ITT	-			15 (5,96;24,04)	10 (2,97;17,0 3)	p=0,387	31,6 (24,7; 39,1)	9,4 (5,4; 14,7)	p<0,001
	Wskaźnik kontroli choroby## [%] (95%CI)	ITT	-			41,1 (29,19;54,14)	28,6 (17,99;39, 15)	p=0,800	70,2 (62,7; 76,9)	50,9 (43,1; 58,6)	p<0,001
Mediana czasu trwania odpowiedzi [mies.] (95%CI)	ITT	-			-			5,9 (4,9; 7,1)	3,9 (3,1; 7,1)	p=0,57	

Punkt końcowy		Szczegółowa charakterystyka a populacji	Badanie (grupy)								
			Rocha Lima 2004			Stathopoulos 2006			Conroy 2011		
			Populacja	IRINOGE N=180**	GEM N=180**	Wartość p	IRINOGE N=71	GEM N=74	Wartość p	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171
TP	Liczba pacjentów z progresją guza, n (%)	ITT	131 (72,8)	136 (75,6)	-	-			-		
TTP/ PFS*	Mediana [mies.] (95%CI)	ITT	3,5 (2,8; 4,2)	3,0 (2,5; 3,7)	-	2,8 (zakres 1,0-17,3)	2,9 (zakres 1,0-17,4)	p=0,795	6,4 (5,5; 7,2)	3,3 (2,2; 3,6)	0,47 (0,37;0,59) p<0,001
		Miejscowo zaawansowany	7,7 (5,3; 12,1)	3,9 (2,4; 5,9)	-	-			-		
		Przerzutowy	3,0 (2,6; 4,0)	2,9 (2,1; 3,6)	-	-			-		
	Odsetek 3-mies. PFS [%] (estymacja Kaplan-Meier)	56	50	-	-			-			
	Odsetek 12 mies. PFS [%]	-	-	-	-			12,1	3,5	-	

CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź, PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, TR – (ang. *tumor response*) odpowiedź guza; TP (ang. *tumor progression*) progresja guza; TTP (ang. *time to tumor progression*) czas do progresji guza, IRINOGE – terapia skojarzona gemcytabiną i irynotekan, GEM - gemcytabina; SD - (ang. *stable disease*) – stabilizacja choroby; DP (ang. *disease progression*) – progresja choroby;

* W badaniu *Rocha Lima 2004* podano wartości dla TTP – ang. *time to tumor progression* – czas do progresji guza, definiowany jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji guza albo do chwili zgonu na skutek progresji choroby – w przypadku braku wcześniejszej, udokumentowanej obiektywnej progresji choroby. Natomiast w badaniu *Conroy 2011* przedstawiono dane dla PFS – ang. *progression-free-survival* – czas przeżycia wolny od progresji choroby, obliczamy jako czas od randomizacji do chwili udokumentowania progresji choroby lub zgonu – w przypadku braku wcześniejszej progresji choroby.

** W badaniu *Rocha Lima 2004* liczba chorych z guzem miejscowo zaawansowanym wynosi w grupie IRINOGE: n=27, a w grupie GEM n=24, natomiast z guzem przerzutowym odpowiednio: IRINOGE n=148 i GEM n=145, natomiast populację ITT w każdym z ramion stanowiło 180 chorych.

*** W badaniu *Rocha Lima 2004* podano same odsetki chorych, u których wystąpiła CR i PR.

W badaniu *Stathopoulos 2006* ORR – to ang. *overall response rate* – odsetek całkowitych odpowiedzi, zaś w badaniu *Conroy 2011* ORR – to ang. *objective response rate* – odsetek obiektywnych odpowiedzi definiowany jako odsetek chorych, którzy mieli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie

Wskaźnik kontroli choroby, jest definiowany jako odsetek chorych u których nastąpiła całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie lub ich choroba była stabilna, w badaniu *Stathopoulos 2006* kontrole guza zaobserwowano u 25 chorych w grupie IRINOGE oraz 20 chorych w grupie GEM

^ w publikacji przedstawiono jedynie wartość klinicznej odpowiedzi

W publikacji *Rocha Lima 2004* mediana przeżycia całkowitego (OS) została oszacowana na 6,3 miesiąca w grupie leczonej z zastosowaniem schematu IRINOGE (95%CI: 4,7;7,5 m-cy) oraz na 6,6 miesiące w grupie pacjentów przyjmujących GEM (95%CI:5,2;7,8 m-cy; long-rank P=0,789). **Odsetek odpowiedzi guza (TR) wyniósł 16,1% (95%CI: 11,1%; 22,3%) w grupie IRINOGE oraz 4,4% (95%CI:1,9%;8,6%) w grupie GEM (X² P<0,001).** Mediana czasu do progresji guza (TTP) została oszacowana na 3,5 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących schemat IRINOGE vs 3,0 miesiące dla grupy chorych leczonych GEM (long-rank P=0,352). Jednakże analiza podgrupy pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem wskazała na znaczną przewagę stosowania schematu IRINOGE względem monoterapii GEM dla tego punktu końcowego (mediana 7,7 m-ce vs 3,9 m-cy). Ponadto w badaniu oznaczono obecność oraz stężenie antygenu nowotworowego CA 19-9, którego progresja była dodatkowo skorelowana z progresją guza.

W badaniu opisanym w publikacji *Stathopoulos 2006* będącym wielośrodkową próbą kliniczną III fazy porównującym terapię skojarzoną irynotekanem z gemcytabiną vs gemcytabiną podawaną w monoterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym nowotworem trzustki celem było kreślenie odsetka odpowiedzi oraz oszacowanie przeżycia całkowitego. Pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem trzustki, wcześniej nie leczonych chemioterapią i radioterapią (ang. *chemotherapy and radiotherapy naive*) włączono do badania. Łączna liczba podanych cykli w ramieniu IRINOgem 255 oraz 245 w ramieniu GEM. Całkowitą odpowiedź kliniczną uzyskano u trzech (4,3%) pacjentów z ramienia GEM; dziewięciu (15%) chorych w ramieniu IRINOgem oraz czterech (5,7%) pacjentów w grupie GEM osiągnęło częściową odpowiedź (PR). Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł w ramieniu IRINOgem 15% oraz 10% w ramieniu GEM (95%CI: 5.96-24.04 oraz 95%CI: 2.97-17.03, odpowiednio, $p = 0,387$). Mediana czasu do progresji guza (TTP) wynosiła 2,8 miesiący i 2,9 miesiący, a mediana czasu przeżycia wynosiła 6,4 i 6,5 miesiący dla ramion IRINOgem i GEM odpowiednio. Prawdopodobieństwo jednorocznego przeżycia wyniosło 24,3% w ramieniu IRINOgem oraz 21,8% w grupie chorych leczonych GEM. W odniesieniu do całkowitego przeżycia jak i rocznego przeżycia nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy dla porównania GEM w monoterapii w porównaniu ze schematem IRINOgem w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.

W badaniu *Conroy 2011* wykazało **dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych chemioterapią w schemacie FOLFIRINOX, względem pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii.** Mediana OS dla tych grup wynosiła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a **różnica pomiędzy badanymi grupami była istotna statystycznie (HR=0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), $p<0,001$).** Również w odniesieniu do **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami, wskazującą na przewagę zastosowania schematu FOLFIRINOX vs. GEM.** Mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies. (HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), $p<0,001$). Ponadto w grupie chorych leczonych CTH w schemacie FOLFIRINOX zaobserwowano wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie niżeli w grupie pacjentów przyjmujących GEM w monoterapii (odpowiednio: 31,6% vs. 9,4%). **Różnica ta była znamienne statystycznie ($p<0,001$).** W grupie FOLFIRINOX wykazano również istotnie większy odsetek chorych, u których kontrolowano chorobę, niżeli w grupie GEM (70,2% vs. 50,9%, $p<0,001$).

Kapecytabina

Tabela 22. Wyniki badań klinicznych III fazy dla kapecytabiny (porównujące GEM w monoterapii vs. GEM-CAP)

Punkt końcowy		Badanie (grupy)							
		Cunningham 2009			Herrmann 2007			Bernhard 2008	
		GEM N=266	GEM-CAP N=267	HR (95%CI)/ (wartość p)*	GEM-CAP N=160	GEM N=159	(wartość p)*	GEM-CAP N=117 (74)#	GEM N=127 (84)#
OS	Mediana [mies.] (95% CI)	6,2 (5,5; 7,2)	7,1 (6,2; 7,8)	HR=0,86 (95%CI :0,72; 1,02) ($p=0,08$)	8,4 (6,3; 9,8)	7,2 (6,5; 8,3)	($p=0,234$)**	-	
	Odsetek 12 mies. OS [%] (95% CI)	22,0 (17,0; 27,0)	24,3 (19,2; 29,5)	-	32 (25; 40)	30 (23; 38)	-		
PFS	Mediana [mies.] (95% CI)	3,8 (2,9; 4,8)	5,3 (4,5; 5,7)	HR=0,78 (95%CI: 0,66; 0,93) ($p=0,004$)	4,3 (3,7; 5,3)	3,9 (3,6; 5,3)	($p=0,103$)***	-	
	Odsetek 12 mies. PFS [%] (95% CI)	8,4 (5,1; 11,8)	13,9 (9,7; 18,0)	-	-	-	-		

Punkt końcowy		Badanie (grupy)								
		Cunningham 2009			Herrmann 2007			Bernhard 2008		
		GEM N=266	GEM-CAP N=267	HR (95%CI)/ (wartość p)*	GEM-CAP N=160	GEM N=159	(wartość p)*	GEM-CAP N=117 (74)#	GEM N=127 (84)#	(wartość p)*
Odsetki obiektywnych odpowiedzi	CR, n(%)	1 (0,4)	8 (3,0)	-	1 (0,6)	0 (0,0)	-			
	PR, n(%)	32 (12,0)	43 (16,1)	-	14 (8,8)	12 (7,5)	-			
	Choroba stabilna, n(%)	78 (29,3)	79 (29,6)	-	-	-	-			
	Progresja choroby, n(%)	52 (19,5)	42 (15,7)	-	-	-	-			
	ORR [%] (95% CI)	12,4 (8,4;16,4)	19,1 (14,4; 23,8)	(p=0,034)	10,0 (5,7;16,0)	7,8 (4,1;13,3)	-			
	Mediana czasu trwania odpowiedzi [mies.] (95%CI)	-	-	-	7,3 (6,3; 8,1)	5,9 (4,0; 8,2)	-			
Odsetek korzyści klinicznych (CBR)	Odsetek chorych którzy osiągnęli CBR n (%)						30 (25,6) [27 (36,5)]	32 (25,2) [30 (35,7)]	-	
	Odsetek chorych którzy nie osiągnęli CBR n (%)						87 (74,4) [47 (63,5)]	95 (74,8) [54 (64,3)]	-	
	Mediana czasu trwania CBR [tyg.] (25%-75% przedział międzykwartyłowy)						9,5 (6; 21)	6,5 (4; 11,5)	p=0,02	

CR – ang. complete response – całkowita odpowiedź, PR – ang. partial response – częściowa odpowiedź, ORR – ang. overall response rate – całkowity odsetek odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, GEM – gemcytabina, GEM-CAP – terapia skojarzona gemcytabiną i kapecytabiną, CBR – ang. Clinical Benefit Response - odsetek korzyści klinicznych

* wyniki istotne statystycznie zostały podkreślone i wyboldowane

** analiza post hoc median OS wykonana dla podgrup w podziale na KPS wykazała, iż u **chorych z dobrym stanem sprawności (KPS: 90-100, n=84) mediana OS w grupie GEM-CAP wyniosła: 10,1 mies. (95%CI: 8,4;12,5) względem 7,4 mies. (95%CI: 6,6;8,5) w grupie GEM**, a różnica pomiędzy badanymi grupami była **istotna statystycznie (p=0,014), na korzyść GEM-CAP**. Dla podgrupy chorych o stanie sprawności 60-80 wg KPS, nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w medianie OS pomiędzy badanymi grupami.

*** analiza podgrup wykazała również **istotnie statystycznie większą medianę PFS w grupie chorych o dobrym stanie sprawności, leczonych GEM-CAP, względem grupy chorych otrzymujących GEM w monoterapii (HR= 0,69 (95%CI: 0,50;0,95), p=0,022)**

do oceny CBR w grupie GEM-CAP włączono ostatecznie 117 pacjentów, co stanowiło 73% chorych pierwotnie włączonych do tej grupy, natomiast w grupie GEM włączono 127 chorych (80% pacjentów włączonych pierwotnie do tej grupy). Z uwagi na powyższe w wyn kach przedstawiono odsetki odnoszące się do rzeczywistej grupy pacjentów, u których możliwa była ocena CBR (GEM-CAP: N=117, GEM: N=127). Ponadto wykonano również badanie na podgrupie chorych, którzy klasyfikowaliby się do oceny CBR zgodnie z definicją Burris i wsp.: chorzy byli włączani do oceny tylko, jeżeli spełniali co najmniej jeden z następujących kryteriów (w porównaniu do baseline): reedukacja oceny bólu ≥ 20 , zmniejszenie przyjmowania leków przeciwbólowych ≥ 10 ekwiwalentów morfiny mg, lub stan KPS < 80. Ostatecznie do analizy tej podgrupy włączono: 74 chorych z grupy GEM-CAP oraz 84 chorych z grupy GEM. Wyniki otrzymane dla tej podgrupy zostały ujęte w nawias []

Na podstawie odnalezionych badań porównujących skuteczność stosowania GEM w monoterapii z terapią skojarzoną GEM-CAP nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy badanymi grupami. **Jedynie w analizie post hoc przeprowadzonej w badaniu Herrmann 2007, wykazano znamienne statystycznie przewagę GEM-CAP względem GEM dla mediany OS (odpowiednio: 10,1 mies. vs. 7,4 mies.), dla subpopulacji chorych z dobrym stanem sprawności (90-100 punktów w skali Karnofsky'ego).** Istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami nie wykazano natomiast u chorych z gorszym stanem sprawności (KPS: 60-80 punktów).

W odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w 2 badaniach wykazano znamienne statystycznie przewagę terapii skojarzonej GEM-CAP względem GEM. W badaniu *Cunningham 2009* mediana PFS w grupie GEM-CAP wynosiła: 5,3 mies. vs. 3,8 mies. w grupie GEM (HR=0,78 (95%CI:0,66;0,93), p=0,004). Natomiast w badaniu *Herrmann 2007* znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami (na korzyść GEM-CAP) wykazano dla podgrupy chorych o dobrym stanie sprawności (HR= 0,69 (95%CI: 0,50;0,95), p=0,022), nie została ona jednak wykazana dla populacji ogólnej (mediana PFS w grupie GEM-CAP: 4,3 mies., zaś w grupie GEM: 3,9 mies., p=0,103).

Ponadto w badaniu *Cunningham 2009* wykazano, iż w grupie GEM-CAP całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 19,1% vs. 12,4% w grupie GEM, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (p=0,034).

W trzecim z odnalezionych badań – *Bernhard 2008*, porównującym odsetki korzyści klinicznych (CBR) oraz jakość życia (QoL) pomiędzy grupą chorych leczonych GEM-CAP, a grupą, otrzymującą monoterapię GEM, nie wykazano różnic w jakości życia, a uzyskane odsetki korzyści klinicznych były podobne w obu grupach (p=0,8).

Inne odnalezione informacje:

- autorzy publikacji *Cunningham 2009* przeprowadzili również **metaanalizę** wyników swojego badania oraz 2 innych badań (*Herrmann 2007*, *Scheithauer 2003*), porównujących GEM-CAP względem GEM w monoterapii. Wykazano w niej **znamienne poprawę OS, na korzyść GEM-CAP (HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), p=0,02)**, przy stwierdzeniu braku istotnej heterogeniczności badań. We wszystkich badaniach dłuższy OS obserwowano w grupie chorych leczonych GEM-CAP.

Komentarz analityka AOTM: Badania *Herrmann 2007* zostało włączone do przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego, zaś jego wyniki opisano w niniejszym podrozdziale. Natomiast badanie *Scheithauer 2003*, będące randomizowanym badaniem II fazy, nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Ze względu na powyższe nie zostało ono uwzględnione samodzielnie w analizie klinicznej, a jego szczegółowe wyniki nie zostały opisane w tymże podrozdziale.

- w publikacji *Xie 2010* przedstawiono metaanalizę badań porównujących skuteczność stosowania chemioterapii dwuskładnikowej (opartej na gemcytabinie) względem monoterapii gemcytabiną. W publikacji tej przedstawiono wynik metaanalizy wykonanej dla podgrupy badań porównujących GEM-CAP vs. GEM: *Scheithauer 2003*, *Cunningham 2009* oraz *Herrmann 2007*. Na podstawie tychże badań wykazano, iż **skumulowany współczynnik ryzyka (RR) dla 6-miesięcznego przeżycia** (porównanie GEM-CAP vs. GEM) wynosi **0,85 (95%CI: 0,73; 0,99), p=0,04. Jest to wynik wskazujący na istotnie statystycznie większą poprawę 6-mies. OS w grupie chorych, leczonych GEM-CAP względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM.** Natomiast dla rocznego przeżycia całkowitego RR= 0,94 (95%CI: 0,87;1,02), p=0,14, a wynik ten nie jest znamienne statystycznie. Autorzy metaanalizy w podsumowaniu stwierdzili, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne korzyści w przeżyciu całkowitym wynikające z zastosowania gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną lub też oksaliplatyną. Ponadto wykazano, iż chorzy na raka trzustki o złym stanie sprawności odnoszą mniejsze korzyści (w odniesieniu do przeżycia) z zastosowania chemioterapii dwuskładnikowej, opartej na gemcytabinie.

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Temodal (temozolomid) - data ostatniej aktualizacji 27/07/2013

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie. Drgawki bardzo często występowały

u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach.

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w Stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8 % pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w Stopniu 3. i 4., w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Podczas badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) i wymioty (36 %). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4 %.

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3 lub 4 występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina) - data ostatniej aktualizacji 22/07/2013

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwy), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Następujące dodatkowe poważne działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go do obrotu: zaburzenia oka: zwężenie przewodu łzowego, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki; zaburzenia serca: migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia, skurcz naczyń; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: toczeń rumieniowaty skórny.

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Irinotecan Polpharma (irynotekan) - data ostatniej aktualizacji 18/01/2010

Informacje o działaniach niepożądanych, mających możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu pochodzą z wyników badań obejmujących grupę 765 pacjentów otrzymujących lek w zalecanej dawce 350 mg/m² pc. w monoterapii i grupę 145 pacjentów, leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m² pc.

Biegunka (występująca później niż w ciągu 24 godzin od podania leku) jest działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość podawanej dawki produktu irynotekan.

Również neutropenia jest działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość podawanej dawki irynotekanu. Zarówno w monoterapii, jak też w chemioterapii skojarzonej neutropenia była przemijająca i nie nasilała się wraz z dawką; średni czas do wystąpienia największego jej nasilenia wynosił 8 dni.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często zaliczono:

- przemijające łysienie;
- w monoterapii: nudności i wymioty miały ciężki przebieg u 10% pacjentów, u których stosowano leki przeciwwymiotne;
- w chemioterapii skojarzonej: przemijający wzrost (stopnia 1. i 2.) aktywności aminotransferaz (AIAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej lub wzrost stężenia bilirubiny w surowicy stwierdzano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez przerzutów do wątroby. Przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych stopnia 3., obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie stwierdzono zwiększenia aktywności enzymów stopnia 4.
- w monoterapii jak i chemioterapii skojarzonej: ciężką biegunkę oraz neutropenię;
monoterapia:
 - ciężka biegunka występowała u 20% pacjentów, u których stosowano leczenie przeciwbiegunkowe. W ocenianych kursach chemioterapii u 14% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka. Początek wystąpienia pierwszych płynnych stolców przypadał średnio 5. dnia po podaniu wlewu dożylnego irynotekanu.
 - neutropenia występowała u 78,7% pacjentów, z czego o nasileniu ciężkim (liczba neutrofilii <500 komórek/mm³) u 22,6% pacjentów. W 18% ogólnej liczby kursów leczenia, liczba neutrofilii zmniejszała się do < 1000 komórek/mm³, a w 7,6% była mniejsza niż 500 komórek/mm³. Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle w okresie do 22 dni od podania leku. Niedokrwistość odnotowano u 58,7% pacjentów (8% ze stężeniem hemoglobiny <80 g/l i 0,9% ze stężeniem hemoglobiny <65 g/l);chemioterapia skojarzona:
 - ciężka biegunka występowała u 13,1% pacjentów, u których stosowano leczenie przeciwbiegunkowe. W ocenianych kursach chemioterapii u 3,9% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka.
 - neutropenia występowała u 82,5% pacjentów, z czego o nasileniu ciężkim (liczba neutrofilii <500 komórek/mm³) u 9,8% pacjentów. Z ocenianych kursów chemioterapii, w 67,3% liczba neutrofilii zmniejszała się do <1000 komórek/mm³, w tym w 2,7% liczba neutrofilii wynosiła poniżej 500 komórek/mm³. Całkowite ustąpienie neutropenii następowało zwykle w ciągu 7- 8 dni po podaniu leku);

Działania niepożądane w badaniach klinicznych

IRYNOTEKAN

W publikacji Rocha Lima 2004, w obu ramionach badania odnotowano zbliżony odsetek występowania dla najczęściej raportowanych działań niepożądanych, takich jak: nudności (67% vs. 65%), zmęczenie (56% vs. 60%) oraz wymioty (54% vs. 53%). **Biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem schematu IRINOgem (wystąpiła u 62% chorych w tej grupie) w porównaniu do grupy leczonej schematem GEM (u 31% chorych) a raportowane działania były w stopniu cięższym niż w grupie GEM.**

Neutropenia, leukopenia, i małopłytkowość były najczęściej raportowanymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia w obu grupach. 64 (37%) pacjentów leczonych w grupie IRINOgem i 54 (32%) pacjentów leczonych z zastosowaniem GEM wycofało się z leczenia z powodu doświadczonych zdarzeń niepożądanych, natomiast, u blisko połowy pacjentów w obu grupach, obserwowane zdarzenia niepożądane były związane z progresją choroby. 5 pacjentów z grupy IRINOgem zrezygnowało z dalszego leczenia z powodu biegunki.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane obserwowane w publikacji Rocha Lima 2004.

Tabela 23. Wybrane działania niepożądane w stopniu 3 lub 4 stopniu ciężkości

Działanie niepożądane*	IRINOgem (n=173)		GEM (n=169)	
	n	(%)	n	(%)
Niehematologiczne:				
Biegunka	32	18,5	3	1,8
Nudności	29	16,8	17	10,1
Zmęczenie	29	16,8	26	15,4
Ból brzucha	31	17,9	31	18,3
Wymioty	24	13,9	14	8,3

Działanie niepożądane*	IRINOGE M (n=173)		GEM (n=169)	
	n	(%)	n	(%)
Odwodnienie	21	12,1	15	8,9
Zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna	26	15	23	14
Hematologiczne:				
Neutropenia †	65	37,6	54	32,0
Leukopenia †	45	26,0	25	14,8
Małopłytkowość †	34	19,7	24	14,2
Niedokrwistość †	28	16,2	22	13,0
Gorączka neutropeniczna	6	3,5	0	0,0

*Uporządkowane według częstości występowania w grupie IRINOGE M; † Nieprawidłowości przy ocenie laboratoryjnej lub z raportów o zdarzeniach niepożądanych.

W badaniu Stathopoulos 2006 neutropenia w 3 i 4 stopniu nasilenia wystąpiła u 16 (26,7%) chorych w grupie IRINOGE M względem 11 (15,7%) chorych leczonych monoterapią GEM. Jednakże u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się gorączka neutropeniczna. **Ponadto w grupie IRINOGE M względem grupy GEM istotnie statystycznej częściej raportowano trombocytopenię w 3 i 4 stopniu ciężkości** (odpowiednio 5,0% vs. 0,0%, p=0,028). Natomiast obserwowana toksyczność niehematologiczna była łagodna i występowała u mniej 5% chorych w każdym z badanych ramion badania.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane w 3 i 4 stopniu ciężkości.

Tabela 24 Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości (wg WHO) obserwowane w badaniu Stathopoulos 2006*

Toksyczność n (%)	IRINOGE M (n=60)	GEM (n=70)	wartość p/NS
Hematologiczna			
Anemia	3 (5,0)	3 (4,3)	NS
Neutropenia	16 (26,7)	11 (15,7)	0,125
Trombocytopenia	3 (5,0)	-	0,028
Niehematologiczna			
Nudności	1 (1,7)	2 (2,9)	NS
Wymioty	1 (1,7)	1 (1,4)	NS
Biegunka	2 (3,3)	2 (2,9)	NS
Astenia	-	4 (5,7)	-
Objawy grypopodobne	2 (3,3)	-	-

* wyboldowano i podkreślono wyniki istotne statystycznie

W badaniu Conroy 2011 wystąpiły dwa związane z leczeniem zgony: jeden z powodu gorączki neutropenicznej w grupie FOLFIRINOX oraz drugi związany z niewyrównaną niewydolnością serca w grupie GEM. **Częstość występowania** zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu takich jak: **neutropenia, gorączka neutropeniczna, trombocytopenia, biegunka oraz neuropatia czuciowa** był istotnie większa w grupie chorych leczonych CTH w schemacie FOLFIRINOX vs. GEM, natomiast w grupie GEM znacząco częściej raportowano przypadki podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT). W związku z dużą częstością występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej **w grupie chorych otrzymujących FOLFIRINOX istotnie statystycznie częściej podawano filgrastim względem pacjentów z grupy GEM** (odpowiednio 42,5% vs. 5,3%, p<0,001). Ponadto **w grupie FOLFIRINOX znacząco częściej (p<0,001) obserwowano łysienie w 2 stopniu nasilenia** (u 11,4% chorych) niżeli w grupie GEM (1,2%). W obu grupach przypadki hematologicznej toksyczności oraz zakażeń występowały ze zbliżoną częstością.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości obserwowane u więcej niż 5% chorych w jednym z ramion badania Conroy 2011.

Tabela 25 Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości obserwowane u więcej niż 5% chorych w jednym z ramion badania Conroy 2011*

Toksyczność n/N (%)	FOLFIRINOX (N=171)**	GEM (N=171)**	wartość p/NS
Hematologiczna			
Neutropenia	75/164 (45,7)	35/167 (21,0)	<0,001
Gorączka neutropeniczna	9/166 (5,4)	2/169 (1,2)	0,03
Trombocytopenia	15/165 (9,1)	6/168 (3,6)	0,04
Anemia	13/166 (7,8)	10/168 (6,0)	NS
Niehematologiczna			

Toksyczność n/N (%)	FOLFIRINOX (N=171)**	GEM (N=171)**	wartość p/NS
Zmęczenie	39/165 (23,6)	30/169 (17,8)	NS
Wymioty	24/166 (14,5)	14/169 (8,3)	NS
Biegunka	21/165 (12,7)	3/169 (1,8)	<0,001
Neuropatia czuciowa	15/166 (9,0)	0/169	<0,001
Podwyższony poziom ALT	12/165 (7,3)	35/168 (20,8)	<0,001
Choroba zakrzepowo-zatorowa	11/166 (6,6)	7/169 (4,1)	NS

ALT - aminotransferaza alaninowa, NS – różnica pomiędzy grupami nieistotna statystycznie

* wyboldowano i podkreślono wyniki istotne statystycznie

** liczba chorych, dla których dostępne były dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych, była różna dla każdego z nich. Dlatego też w powyższej tabeli oprócz liczby przypadków danej toksyczności podawano również liczbę chorych, w odniesieniu do których obliczano odsetek częstości występowania danego zdarzenia niepożądanego

KAPECYTABINA

W badaniu *Cunningham 2009* w obu grupach stosowane leczenie było dobrze tolerowane. Pomimo tego, iż w grupie **GEM-CAP zaobserwowano więcej przypadków neutropenii**, co nie wiązało się to z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż **dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa** (ang. *Hand-foot syndrome*, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości.

Natomiast w badaniu *Herrmann 2007* w każdym z ramion badania większość z obserwowanych, związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych było w stopniu 1/2, zaś częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia ogółem była podobna w obu ramionach badania. W obu grupach najczęściej spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia raportowano bowiem neutropenię, zaś spośród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych najczęściej zgłaszano biegunkę.

Ponadto w badaniu tym nastąpił jeden zgon, związany z leczeniem (w grupie GEM-CAP). Pacjent ten doświadczył ciężkich zdarzeń niepożądanych w 4-tym stopniu nasilenia (biegunki, wewnątrzwątrobowej cholestazy, hiperbilirubinemii, infekcji z gorączką) i zmarł 25 dni po zaprzestaniu leczenia. Ponadto w tej grupie nastąpił jeszcze jeden zgon związany z ciężkim niedociśnieniem, obserwowanym 48 godz. po podaniu GEM-CAP. Natomiast w grupie GEM nastąpił jeden zgon z powodu ostrego zawału serca, 8 dni po podaniu ostatniej dawki GEM.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości raportowane w badaniach opisanych w publikacjach *Cunningham 2009* oraz *Herrmann 2007*. W publikacji *Cunningham 2009* wzięto pod uwagę odsetki otrzymane dla chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 cykl leczenia eksperymentalnego.

Tabela 26 Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości –Cunningham 2009 oraz Herrmann 2007

Badanie	Cunningham 2009		Herrmann 2007	
	GEM-CAP (N=251)	GEM-CAP (N=251)	GEM-CAP (N=159)	GEM-CAP (N=156)
Hematologiczna				
Anemia	14 (5,7)	9 (3,6)	12 (7,9)	10 (6,4)
Neutropenia	54 (21,9)	87 (34,7)	36 (22,6)	30 (19,2)
Trombocytopenia	14 (5,7)	28 (11,2)	7 (4,4)	12 (8,7)
Gorączka neutropeniczna*	6 (2,4)	9 (3,6)	2 (1,3)	0 (0,0)
Niehematologiczna				
Nudności	15 (6,1)	17 (6,8)	11 (6,9)	7 (4,5)
Wymioty	14 (5,7)	15 (6,0)	7 (4,4)	6 (3,8)
Letarg	51 (20,6)	53 (21,1)	-	-
Biegunka	11 (4,5)	12 (4,8)	8 (5,0)	3 (1,9)
Zapalenie jamy ustnej	2 (0,8)	6 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zespół ręka-stopa	0 (0,0)	10 (4,0)	-	-

* w badaniu *Cunningham 2009* ten punkt końcowy przedstawiono w tabeli zbiorczej ze zdarzeniami niepożądanymi w 3/4 stopniu nasilenia jako gorączka, jednakże w tekście tej publikacji odwoływano się jedynie do gorączki neutropenicznej. Dlatego też wyniki dla tego punktu końcowego w powyższej tabeli przedstawiono w wierszu dla gorączki neutropenicznej.

6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- *European Medicine Agency* (EMA);
- *Food and Drug Administration* (FDA);
- *La Revue Prescrire* (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

❖ Temozolomid

Na stronie internetowej URPL odnaleziono komunikat pt: "Ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem temozolomidu" (data publikacji 20.12.2013 r.).

Podsumowanie:

- Zgłoszono występowanie przypadków uszkodzenia wątroby, w tym przypadków niewydolności wątroby zakończonych zgonem, u pacjentów przyjmujących temozolomid.
- Toksyczny wpływ temozolomidu na wątrobę może wystąpić kilka lub więcej tygodni po rozpoczęciu leczenia lub po przerwaniu leczenia temozolomidem.
- Należy przeprowadzić badania czynności wątroby:
 - przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku nieprawidłowych wyników, należy dokładnie rozważyć decyzję o rozpoczęciu leczenia temozolomidem, oceniając ryzyko i korzyści dla danego pacjenta;
 - po każdym cyklu leczenia.
- U pacjentów stosujących lek w schemacie 42-dniowym, w połowie cyklu leczenia należy powtórzyć badania czynności wątroby.
- U pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia.

Uzasadnienie:

Temozolomid jest wskazany w leczeniu:

- Dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią a następnie w monoterapii.
- Dzieci w wieku od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa

Dokonano przeglądu ciężkich, w tym zakończonych zgonem, przypadków hepatotoksyczności opisywanych u pacjentów przyjmujących temozolomid. Łącznie zidentyfikowano 44 przypadki uszkodzenia wątroby, w tym przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem. Przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem występowały średnio od 42 do 77 dnia od rozpoczęcia leczenia temozolomidem. Zgłoszono również przypadki toksycznego wpływu leku na wątrobę nieprowadzące do zgonu, o zmiennym czasie ujawnienia do 122 dni. Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających temozolomid przedstawiają informacje o hepatotoksyczności, ale nie obejmują one przypadków uszkodzenia komórek wątroby i niewydolności wątroby prowadzących do zgonu oraz szczególnych zaleceń dotyczących monitorowania czynności wątroby. W związku z powyższym profil bezpieczeństwa temozolomidu jest aktualizowany o ryzyko uszkodzenia hepatocytów oraz wystąpienia niewydolności wątroby w całej Unii Europejskiej.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/ciezkie-toksyczne-uszkodzenie-watroby-zwiazane-ze-stosowaniem-temozolomidu> (data dostępu 23.01.2014 r.)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono także potwierdzenie powyższych informacji. Podczas wcześniejszych posiedzeń komitetu, podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Temodal (temozolomid) został poproszony o dostarczenie do EMA dodatkowych informacji dotyczących przypadków niewydolności wątroby. Podczas posiedzenia w dniach 04-07.11.2013 PRAC uznał, że należy bezpośrednio komunikować się z osobami wykonującymi zawody medyczne (lekarze) w celu wyjaśniania wątpliwości związanych z wystąpieniem przypadków uszkodzenia wątroby, w tym przypadków niewydolności wątroby zakończonych zgonem, u pacjentów przyjmujących temozolomid. PRAC rekomendował aby podmioty odpowiedzialne, posiadające pozwolenie na leki zawierające temozolomid, powinny współpracować, w celu wspólnego przesłania DHPC (ang. *Direct Healthcare Professional Communication*) do pracowników służby zdrowia.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf (data dostępu 23.01.2014 r.)

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie byłyby uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Temodal.

Źródło:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021029s022lbl.pdf (data dostępu 23.01.2014 r.)

Rev Prescrire April 2013; 33 (354): 269-275 Advers Effects

W artykule przeglądowym dotyczącym przypadków występowania neuropatii obwodowej jako jedną z substancji czynnych wymieniono temozolomid.

❖ Kapecytabina

Na stronie internetowej EMA oraz La Revue Prescrire nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla substancji czynnej kapecytabina.

Na stronie internetowej URPL odnaleziono komunikat pt: „Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu leku Xeloda® (kapecytabina)” (data publikacji 16.12.2013).

Podsumowanie:

- Podczas leczenia produktem Xeloda zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN); część tych przypadków była zakończona zgonem.
- Fachowi Pracownicy Ochrony Zdrowia powinni mieć świadomość ryzyka ciężkich reakcji skórnych u pacjentów leczonych produktem Xeloda; w razie ich wystąpienia powinni przerwać stosowanie leku.
- U pacjentów, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Xeloda wystąpią ciężkie reakcje skórne, należy na stałe odstawić lek.
- Pacjenci leczeni produktem Xeloda powinni zostać poinformowani o możliwości wystąpienia ciężkich reakcji skórnych oraz o konieczności uzyskania pilnej porady medycznej w przypadku ich wystąpienia.

Źródło: [http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/komunikat-do-fachowych-pracownikow-ochrony-zdrowia-dotyczacy-ciezkich-reakcji-skornych-po-zastosowaniu-leku-xeloda\(r\)-kapecytabina](http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/komunikat-do-fachowych-pracownikow-ochrony-zdrowia-dotyczacy-ciezkich-reakcji-skornych-po-zastosowaniu-leku-xeloda(r)-kapecytabina)

(data dostępu 23.01.2014)

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie byłyby uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeloda.

Źródło http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/20896lbl.pdf (data dostępu 23.01.2014)

❖ Irynotekan

Na stronie internetowej URPL, EMA oraz La Revue Prescrire nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla substancji czynnej irynotekan.

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa, które nie byłyby uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Irinotecan Polpharma.

Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/20571s16lbl.pdf oraz

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm215480.htm> (data dostępu 23.01.2014)

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Krzakowskiego oraz Eksperta PUO ██████████, finansowanie irinotekanu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione. Obaj eksperci wskazują na jego skuteczność potwierdzoną w badaniu III fazy (irinotekan stosowany w ramach schematu FOLFIRINOX). Prof. Krzakowski podkreślił, iż finansowanie irinotekanu w przedmiotowym wskazaniu „powinno dotyczyć jedynie chorych na zaawansowanego raka gruczołowego trzustki (przede wszystkim – stadium uogólnienia) w dobrym stanie sprawności oraz bez znaczącego ubytku ciężaru ciała i bez współwystępowania istotnych chorób dodatkowych”. ██████████ stwierdził, iż „zastosowanie irinotekanu w połączeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracyłem i pochodnymi folinianu (FOLFIRINOX) stanowi najbardziej aktywny schemat terapii w zaawansowanym raku trzustki (...)”

Według Ekspertów klinicznych, finansowanie zarówno temozolomidu jak i kapecytabiny w ocenianym wskazaniu nie jest uzasadnione, ze względu na brak badań klinicznych wskazujących na korzyść z ich zastosowania w analizowanym rozpoznaniu.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- Irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9
- Temozolomid we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C25.9
- Kapecytabina we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C.25.9

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

Pisma zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 oraz pismo z dnia 15.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 15 listopada 2013 r. (termin realizacji dla zlecenia znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13). W toku prowadzonej korespondencji Ministerstwo Zdrowia przesunęło termin realizacji zlecenia na dzień **31.01.2014 r.**

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w pismach MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., oraz piśmie znak: MZ-PLA-460-19199-49/DJ/13 w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do: oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Problem zdrowotny

Kod ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko

diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych PUO: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego **leczenia operacyjnego**, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się **leczenie wspomagające** – najczęściej jest to CTH z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH i RTH.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się **leczeniu paliatywnemu**, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabinę (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM). Dokładny opis zalecanych metod leczenia raka trzustki znajduje się w rozdziale: *4.1. Rekomendacje kliniczne*.

Alternatywne technologie medyczne

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie, otrzymano natomiast 2 odpowiedzi: Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz eksperta PUO. W swoich opiniach obaj eksperci podali, iż w leczeniu nowotworów trzustki w przypadku zaprzestania finansowania ze środków publicznych ocenianych substancji czynnych, może być stosowana gemcytabina w monoterapii, które jest obecnie powszechnie stosowaną, najtańszą metodą leczenia zaawansowanego raka gruczołowego. Ponadto zdaniem eksperta Polskiej Unii Onkologii, może być wówczas podawana gemcytabina w skojarzeniu (np. z cisplatiną lub oksaliplatiną).

Również w świetle treści odnalezionych wytycznych (zarówno Polskich jak i zagranicznych) najczęściej wymienioną metodą leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki jest monoterapia gemcytabiną.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż właściwym komparatorem, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, dla ocenianych substancji czynnych w analizowanym wskazaniu jest gemcytabina w monoterapii.

Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2014 r.): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianych technologii medycznych oraz analizowanego wskazania. Technologie medyczne zostały określone następującymi terminami:

- *irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan;*
- *temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856";*
- *capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978*

Natomiast problem zdrowotny: *Autonomic or Peripheral or Perineurium* or Epineurium* or Endoneurium* pancrea* AND (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease")*.

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono:

- dla **irinotekanu**: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do wykonanego przeglądu. Porównują one różne schematy chemioterapii, w której jednym ze stosowanych leków jest irinotekan względem gemcytabiny w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka trzustki. Jedna z włączonych publikacji (*Conroy 2011*) została wskazana również przez obu ekspertów klinicznych, jako uzasadnienie zasadności finansowania stosowania irinotekanu w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w leczeniu nowotworów trzustki u części chorych;
- dla **kapecytabiny**: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, oraz 1 metaanalizę badań RCT wykonanej dla OS, w której przedstawiono wynik metaanalizy dla

porównania terapii skojarzonej GCB+CAP vs. GCB. Ponadto odnaleziono również 5 innych opracowań wtórnych (metaanaliz i przeglądów literatury), jednakże przedstawiały one wyniki badań RCT włączonych przez analityka AOTM do niniejszego przeglądu, a ponadto w przypadku metaanaliz podawały wynik metaanalizy łączny dla porównania gemcytabiny w monoterapii z gemcytabiną podawaną w skojarzeniu z lekami, będącymi pochodnymi fluoropirymidyny (w tym np. kapecytabiny, czy 5-fluorouracylu). W związku z powyższym publikacje te nie zostały opisane w poniższym opracowaniu

Nie odnaleziono natomiast przeglądów systematycznych (zawierających bądź nie metaanalizę wyników) ani pierwotnych badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nieokreślone)

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- brak jakichkolwiek publikacji odnoszących się do temozolomidu, stosowanego w ocenianych rozpoznaniu;
- brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących irynotekanu w ocenianych dla niego badaniach;
- w odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10. Z uwagi na powyższe należy podkreślić, iż wyniki w tych badaniach były raportowane łącznie, bez podziału na umiejscowienie guza. Dlatego też nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie efektywności klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;
- jedno z odnalezionych dla irynotekanu badań porównującego jego stosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną vs. monoterapią gemcytabiną zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrznych uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków.

Ograniczenia analizy:

- Wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania nowotworów złośliwych trzustki, zgodnych z kodami ICD-10 uzależnionymi od ocenianego leku: irinotekan: C25, C25.1, C25.8, C25.9; a temozolomid i kapecytabina w C25.9. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionych kodów ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii. Należy zauważyć, iż w większości z odnalezionych publikacji nie doprecyzowano lokalizacji nowotworu do części trzustki, w której/których rozwinął się nowotwór. Z uwagi na powyższe do przeglądu włączano wszystkie badania, które zostały przeprowadzone na chorych z nowotworem trzustki, które spełniały pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu.
- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim, opublikowane w okresie ostatnich 5 lat. Ponadto ograniczono również wyszukiwanie ze względu na typ badania do badań RCT, III fazy oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 2 osoby na różnych etapach. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.

Podsumowanie

- Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy dla zastosowania **irynotekanu w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:**
 - na podstawie badania Conroy 2011: jego stosowanie w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie: dłuższego przeżycia całkowitego [mediana OS wyniosła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a HR= 0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), p<0,001], dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., a HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), p<0,001]; większego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie [odpowiednio ORR: 31,6% vs. 9,4%, p<0,001]; oraz wyższego

odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę przebiegu choroby [70,2% vs. 50,9%, $p < 0,001$], przy jednoczesnym znamienne statystycznie częstszym występowaniu w tej grupie zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu ciężkości, takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia, jak również biegunka oraz neuropatia czuciowa.

- na podstawie badań Rocha Lima 2004 oraz Stathopoulos 2006: jego stosowanie w skojarzeniu z gemcytabiną (schemat IRINOgem) w porównaniu do monoterapii GEM wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie wyższego odsetka odpowiedzi guza [badanie Rocha Lima 2004: TR wyniósł odpowiednio: 16,1% (95%CI: 11,1%; 22,3%) vs. 4,4% (95%CI: 1,9%; 8,6%), $p < 0,001$. Jednakże w żadnych z tych badań nie osiągnięto znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami dla OS, czy TTP (czasu do progresji guza), zaś częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu ramionach tych badań. Jedynie **istotnie statystycznie częściej w badaniu Stathopoulos 2006 w grupie IRINOgem vs. grupy GEM raportowano trombocytopenię w 3/4 stopniu ciężkości**. Natomiast w badaniu Rocha Lima 2004 w grupie IRINOgem częściej obserwowano biegunkę, wymioty oraz odwodnienie oraz leukopenię.
- Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy (oraz odnalezionej metaanalizy tychże badań) dla zastosowania **kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:**
 - na podstawie badań: Cunningham 2009, Herrmann 2007: jej zastosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną (schemat GEM-CAP) względem monoterapii GEM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy badanymi grupami. Jedynie w analizie *post hoc* przeprowadzonej w badaniu Herrmann 2007, **w subpopulacji chorych z dobrym stanem sprawności (90-100 punktów w skali Karnofsky'ego) wykazano znamienne statystycznie przewagę GEM-CAP względem GEM dla mediany OS** (odpowiednio: 10,1 mies. vs. 7,4 mies.). Ponadto **w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w 2 badaniach wykazano znamienne statystycznie przewagę terapii skojarzonej GEM-CAP względem GEM**. W badaniu Cunningham 2009 mediana PFS w grupie GEM-CAP wynosiła: 5,3 mies. vs. 3,8 mies. w grupie GEM (HR=0,78 (95%CI: 0,66; 0,93), $p=0,004$). Natomiast w badaniu Herrmann 2007 **znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami (na korzyść GEM-CAP) wykazano dla podgrupy chorych o dobrym stanie sprawności** (HR= 0,69 (95%CI: 0,50; 0,95), $p=0,022$), nie została ona jednak wykazana dla populacji ogólnej (mediana PFS w grupie GEM-CAP: 4,3 mies., zaś w grupie GEM: 3,9 mies., $p=0,103$). **W badaniu Cunningham 2009 wykazano istotnie statystycznie wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w grupie GEM-CAP vs. grupa GEM** (odpowiednio 19,1% vs. 12,4%, $p=0,034$). Natomiast analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w tych badaniach wykazała, iż w grupie **GEM-CAP zaobserwowano więcej przypadków neutropenii**, co nie wiązało się jednak z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (ang. *Hand-foot syndrome*, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości.
 - na podstawie badania Bernhard 2008: nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych leczonych GEM-CAP, a grupą pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii dla jakości życia, a uzyskane odsetki korzyści klinicznych (CRB) były podobne w obu grupach ($p=0,8$).
 - wyniki metaanalizy przeprowadzonej w badaniu Cunningham 2009 oraz metaanalizy Xie 2010: metaanaliza wykonana przez autorów badania Cunningham 2009 wykazała: **znamienne statystycznie dłuższy OS, na korzyść GEM-CAP względem GEM** [HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), $p=0,02$]. Ponadto w metaanalizie Xie 2010 wykazano istotnie statystycznie większą poprawę 6-mies. OS w grupie chorych, leczonych GEM-CAP względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM.
 - Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy oraz badań pierwotnych dotyczących temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone).

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa z włączonych badań klinicznych został przedstawiony w powyższym rozdziale. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie temozolomidu wiąże się z ciężkimi toksycznymi uszkodzeniami wątroby (komunikat URPL z dnia 20.12.2013 r., oraz komunikat EMA), natomiast stosowanie kapecytabiny może się wiązać z bardzo rzadkimi przypadkami ciężkich reakcji skórnych, takich jak: Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (komunikat URPL z dnia 16.12.2013 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych (NCCN 2014, NCI 2013, Ontario 2013 i 2011, ESMO-ESDO 2012, PUO 2011) oraz jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (PTAC 2012) dla stosowania irynotekanu (w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX) w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki u chorych z dobrym stanem sprawności (0-1 w skali ECOG). Ponadto zidentyfikowano również jedną pozytywną (NCCN 2014) rekomendację kliniczną dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu raka trzustki. Jednakże odnaleziono również negatywną rekomendację kliniczną (ESMO-ESDO 2012) dla jej zastosowaniu w tym wskazaniu, z uwagi na sprzeczne wyniki badań dotyczących zastosowania terapii skojarzonej gemcytabiny z kapecytabiną u chorych na przerzutowego raka trzustki. Stwierdzenie to zostało również zawarte w wytycznych PUO z 2011 r. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dla kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki.

Nie odnaleziono również żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki.

Status i warunki finansowania w Polsce

Irinotekan, temozolomid oraz kapecytabina są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach chemioterapii nowotworów jak i w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których powyższe substancje czynne są finansowane w ramach chemioterapii zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (Dz.U.13.52 z dnia 23 grudnia 2013 r.)⁴

W ramach programów lekowych substancja czynna kapecytabina finansowana jest ze środków publicznych w programie lekowym (kategoria - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) „Leczenie raka piersi (C50)” natomiast temozolomid jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach dedykowanego programu lekowego „Leczenie glejaków mózgu (C71)”. Pacjenci są kwalifikowani do ww. programów lekowych po spełnieniu kryteriów włączenia do leczenia, natomiast poziom odpłatności dla chorego za lek programie jest bezpłatny.

Ponadto temozolomid jest również finansowany w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii (kategoria C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu nowotworów u dzieci we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do rozpoznań wg ICD-10.

Irynotekan jest refundowany ze środków publicznych w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznań wg ICD-10 dla irynotekanu dotyczy nowotworów układu pokarmowego, nowotworów układu oddechowego, nowotworów autonomicznego układu nerwowego oraz nowotworów kości i tkanki łącznej. Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA substancje czynne:

- Irinotekan w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9)

⁴ http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_llr_23122013.pdf
<http://dziennikmz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=52> (20.01.2014 r.)

-
- Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)
 - Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C.25.9)

są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w 2013 roku wydano łącznie 2 zgody na leczenie temozolomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu, a liczba wniosków na leczenie temozolomidem w roku 2013 roku – 1 wniosek. W latach 2012 - 2013 wydano łącznie 3 zgody na leczenie kapecytabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Natomiast liczba złożonych wniosków na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej wyniosła w latach 2012-2013 roku – 2 wnioski. W odniesieniu do substancji czynnej irinotekan w 2012 roku złożono 11 wniosków oraz wydano tyle samo zgód na leczenie pacjentów z rozpoznaniem C25; C25.1; C25.8; C25.9. Podobnie w roku 2013 złożono 11 wniosków oraz wydano 11 zgód na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

8. Piśmiennictwo

- Bernhard 2008** Ju`rg Bernhard, Daniel Dietrich, Werner Scheithauer, Daniela Gerber, Gy`rgy Bodoky, Thomas Ruhstaller, Bengt Glimelius, Emilio Bajetta, Johannes Schu`ller, Piercarlo Saletti, Jean Bauer, Arie Figer, Bernhard C. Pestalozzi, Claus-Henning Ko`hne, Walter Mingrone, Salomon M. Stemmer, Karin Ta`mas, Gabriela V. Kornek, Dieter Koeberle, and Richard Herrmann: Clinical Benefit and Quality of Life in Patients With Advanced Pancreatic Cancer Receiving Gemcitabine Plus Capecitabine Versus Gemcitabine Alone: A Randomized Multicenter Phase III Clinical Trial—SAKK 44/00—CECOG/ PAN.1.3.001; JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 26(22); 1 sierpnia 2008
- ChPL Irinotecan Polpharma** CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Irinotecan Polpharma
- ChPL Temodal** CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TEMODAL (data aktualizacji ChPL: 29.07.2013), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR-Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf (data dostępu: 15.01.2014 r.)
- ChPL Xeloda** ChPL Xeloda (ostatnia aktualizacja ChPL: 22.07.2013 r.) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000316/WC50005815_1.pdf
- Conroy 2011** Conroy et al: FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer; N Engl J Med 2011;364:1817-25.
- Cunningham 2009** David Cunningham, Ian Chau, Deborah D. Stocken, Juan W. Valle, David Smith, William Steward, Peter G. Harper, Janet Dunn, Catrin Tudur-Smith, Julia West, Stephen Fa k, Adrian Crellin, Fawzi Adab, Joyce Thompson, Pauline Leonard, Joe Ostrowski, Martin Eatock, Werner Scheithauer, Richard Herrmann, and John P. Neoptolemo; Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer; J Clin Oncol 27(33):5513-5518
- PUO 2011** Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Via Medica, Gdańsk 2011
- ESMO ESDO 2012** T. Seufferlein1, J.B. Bachet2, E. Van Cutsem3 & P. Rougier4, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*: Pancreatic adenocarcinoma: ESMO—ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii33—vii40, 2012
- Herrmann 2007** Richard Herrmann, Gy`rgy Bodoky, Thomas Ruhstaller, Bengt Glimelius, Emilio Bajetta, Johannes Schu`ller, Piercarlo Saletti, Jean Bauer, Arie Figer, Bernhard Pestalozzi, Claus-Henning K`hne, Walter Mingrone, Salomon M. Stemmer, Karin Ta`mas, Gabriela V. Kornek, Dieter Koeberle, Susanne Cina, Ju`rg Bernhard, Daniel Dietrich, and Werner Scheithauer: Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group; J Clin Oncol 25(16):2212-2217.
- Komunikat bezpieczeństwa URPL** <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/ciezkie-toksyczne-uszkodzenie-watroby-zwiazane-ze-stosowaniem-temozolomidu>
- NCCN 2014** Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii33—vii40, 2012; Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii33—vii40, 2012
- NCI 2013** National Cancer Institute: Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®); <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional/page5/AllPages/Print>
- Obwieszczenie MZ** OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2012&act=103>
- Ontario 2011** Hammad N, Cosby R, Biagi J, Mackenzie M; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The use of FOLFIRINOX as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Jun 23. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-18.
- Ontario 2011** Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Use of gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. Biagi JJ, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Sep 15 [Archived 2010 Jul 12]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-10 Archived 2011.
- Ontario 2013** Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The treatment of locally advanced pancreatic cancer. Earle C, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Sep 15 [Endorsed 2010 Jul 29]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-7 Version 2.
- Ontario 2013** Jonker D, Bouttell E, Kamra J, Spithoff K; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Chemotherapy or radiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. Jonker, D, Ismaili N, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2007 Nov 1 [Endorsed 2013 June 12]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 2-23 Version 2
- Rocha Lima 2004** Caio M. Rocha Lima, Mark R. Green, Robert Rotche, Wilson H. Miller Jr, G. Mark Jeffrey, Laura A. Cisar, Adele Morganti, Nicoletta Orlando, Gabriela Gruia, and Langdon L. Miller: Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate; J Clin Oncol 22(18):3776-3783.
- Stahopoulos 2006** GP Stathopoulos*,1, K Syrigos1, G Aravantinos1, A Polyzos1, P Papakotoulas1, G Fountzilas1, A Potamianou1, N Ziras1, J Boukovinas1, J Varthalitis1, N Androulakis1, A Kotsakis1, G Samonis1 and V Georgoulas1; A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer; British Journal of Cancer (2006) 95, 587—592.
- Szczeklik 2012** Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2012 r. , Wydawca: Medycyna Praktyczna
- Xie 2010** De-rong Xie†, Qiong Yang†, Deng-lin Chen, Zhi-min Jiang, Zhuo-fei Bi, Wen Ma and Yuan-dong Zhang; Gemcitabine-based Cytotoxic Doublets Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: Updated Subgroup Meta-analyses of Overall Survival; Jpn J Clin Oncol 2010;40(5)432—441

9. Załączniki

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych

Tabela 27. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 16.01.2014 r.)

Search	Query	Items found
#49	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) AND (((("temozolomide" [Supplementary Concept]) OR (temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract])) AND (((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((("Neoplasms"[Mesh] OR (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract]))) Filters: published in the last 5 years	19
#48	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) AND (((((((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((("Neoplasms"[Mesh] OR (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract]))) AND (((irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan[Title/Abstract])) OR "irinotecan" [Supplementary Concept])) Filters: published in the last 5 years	44
#47	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) AND (((((((capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978[Title/Abstract])) OR "capecitabine" [Supplementary Concept]) AND (((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((("Neoplasms"[Mesh] OR (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract]))) Filters: published in the last 5 years	58
#46	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) AND (((("temozolomide" [Supplementary Concept]) OR (temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract])) AND (((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((("Neoplasms"[Mesh] OR (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract])))	22
#45	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) AND (((((((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((("Neoplasms"[Mesh] OR (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract]))) AND (((irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan[Title/Abstract])) OR "irinotecan" [Supplementary Concept]))	146
#44	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) AND (((((((capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978[Title/Abstract])) OR "capecitabine" [Supplementary Concept]) AND (((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((("Neoplasms"[Mesh] OR (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract])))	132
#42	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized	3301050

Search	Query	Items found
	Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))	
#41	Search ((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))	1544591
#40	Search ((((((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract]))	1343905
#39	Search (((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract]	6092555
#38	Search (((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract]	2388211
#37	Search ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])	522410
#36	Search (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR "Review" [Publication Type])	1848596
#35	Search (((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]	73017
#19	Search ((((((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((Neoplasms"[Mesh] OR ((Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract]))) AND (((irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan[Title/Abstract])) OR "irinotecan" [Supplementary Concept])	344
#33	Search ((((((capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978[Title/Abstract])) OR "capecitabine" [Supplementary Concept])) AND (((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((Neoplasms"[Mesh] OR ((Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract])))	320
#32	Search (((capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978[Title/Abstract])) OR "capecitabine" [Supplementary Concept]	3872
#31	Search (capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978[Title/Abstract])	3872
#30	Search "capecitabine" [Supplementary Concept]	2564
#24	Search (((("temozolomid" [Supplementary Concept]) OR ((temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract]))) AND (((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((Neoplasms"[Mesh] OR ((Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract])))	49
#23	Search ("temozolomid" [Supplementary Concept]) OR ((temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract]))	3513
#22	Search "temozolomid" [Supplementary Concept]	2298
#20	Search (temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856"[Title/Abstract])	3513
#18	Search (((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((Neoplasms"[Mesh] OR ((Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract])))	78275
#17	Search (((irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan[Title/Abstract])) OR "irinotecan" [Supplementary Concept])	7632
#16	Search (irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan[Title/Abstract])	7632
#15	Search "irinotecan" [Supplementary Concept]	4986
#10	Search (pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])	235540
#9	Search ("Neoplasms"[Mesh] OR ((Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract]))	3213570
#8	Search pancrea*[Title/Abstract]	209988
#7	Search (Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease"[Title/Abstract])	3213570
#6	Search "Pancreas"[Mesh]	96839
#3	Search "Neoplasms"[Mesh]	2497271

Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 16.01.2014 r.)

#	Searches	Results
1	(Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease").ti,ab,kw.	2081795
2	exp neoplasm/	2629621
3	1 or 2	3012684
4	exp pancreas/	44288

#	Searches	Results
5	"pancrea*".ti,ab,kw.	203748
6	4 or 5	209507
7	3 and 6	86085
8	exp irinotecan/	23895
9	(irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan).ti,ab,kw.	10466
10	8 or 9	25022
11	7 and 10	1283
12	(temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856").ti,ab,kw.	6021
13	exp temozolomide/	12050
14	12 or 13	12405
15	7 and 14	267
16	(capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978).ti,ab,kw.	6449
17	exp capecitabine/	16016
18	16 or 17	16497
19	7 and 18	1434
20	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	91230
21	exp "systematic review"/	68425
22	20 or 21	121125
23	exp meta analysis/	78922
24	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	68168
25	23 or 24	104649
26	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	480989
27	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3351705
28	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5613749
29	27 and 28	1732913
30	26 or 29	1930351
31	22 or 25 or 30	2056793
32	11 and 31	246
33	15 and 31	32
34	19 and 31	315
35	remove duplicates from 32	242
36	remove duplicates from 33	32
37	remove duplicates from 34	308

Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 16.01.2014 r.)

Lp.	Searches	Results
#1	Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease".ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71777
#2	pancrea*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5102
#3	#1 and #2	1517
#4	irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	719
#5	#3 and #4	16
#6	temozolomid* or methazolastone or "CCRG 81045" or "NSC 362856".ti,ab,kw (Word variations have been searched)	167
#7	#3 and #6	0
#8	capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	540
#9	#3 and #8	28

**Rozpoznania wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
finansowane ze środków publicznych**

Tabela 30. Zestawienie finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii nowotworów rozpoznanych wg ICD-10 dla substancji czynnej irynotekan

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10 oraz jego nazwa
Irinotekan	C15 RAK PRZEŁYKU
	C15.0SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
	C15.1 PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
	C15.2BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
	C15.3GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
	C15.4ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
	C15.5DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
	C15.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZEŁYKU
	C15.9PRZEŁYK, NIEOKREŚLONY
	C16NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
	C16.0WPUST
	C16.1DNO ŻOŁĄDKA
	C16.2TRZON ŻOŁĄDKA
	C16.3UJŚCIE ODŹWIERNIKA
	C16.4ODŹWIERNIK
	C16.5KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
	C16.6KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
	C16.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA
	C16.9ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY
	C17NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA CIENKIEGO
	C17.0DWUNASTNICA
	C17.1JELITO CZCZE
	C17.2JELITO KRĘTE
	C17.3 UCHYLEK MECKELA
	C17.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JELITA CIENKIEGO
	C17.9JELITO CIENKIE, NIEOKREŚLONE
	C18 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
	C18.0JELITO ŚLEPE
	C18.1 WYROSTEK ROBACZKOWY
	C18.2OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA
	C18.3ZGIĘCIE WĄTROBOWE
	C18.4OKRĘŻNICA POPRZECZNA
	C18.5ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE
	C18.6OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA
	C18.7ESICA
	C18.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY
	C18.9OKRĘŻNICA, NIEOKREŚLONA
	C19NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
	C20NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICZY
	C22NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY WĄTROBY I PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZWĄTROBOWYCH
	C22.0RAK KOMÓREK WĄTROBY
	C22.1RAK PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZWĄTROBOWYCH
	C22.2WĄTROBIAK ZARODKOWY (HEPATOBLASTOMA)
	C22.3 MIĘSAK NACZYNIOWY WĄTROBY
	C22.4INNE MIĘSAKI WĄTROBY
	C22.7INNE NIEOKREŚLONE RAKI WĄTROBY
	C22.9WĄTROBA, NIEOKREŚLONA
	C34NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA
	C34.0OSKRZELE GŁÓWNE
	C34.1PŁAT GÓRNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE GÓRNE
	C34.2PŁAT ŚRODKOWY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE ŚRODKOWE
	C34.3PŁAT DOLNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE DOLNE
	C34.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OSKRZELA I PŁUCA
	C34.9OSKRZELE LUB PŁUCO, NIEOKREŚLONE
	C40 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
	C40.0 ŁOPATKA I KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
	C40.1KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
	C40.2KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY DOLNEJ
	C40.3KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY DOLNEJ
	C40.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
	C40.9KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE KOŃCZYN, NIEOKREŚLONE
C41NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ O INNYM I NIEOKREŚLONYM UMIEJSCOWIENIU	

C41.0KOŚCI CZASZKI I TWARZY
C41.1ŻUCHWA
C41.2KOŚCI KRĘGOSŁUPA
C41.3KOŚCI ŻEBRA, MOSTKA I OBOJCZYKA
C41.4KOŚCI MIEDNICY, KOŚC KRZYŻOWA I GUZICZNA
C41.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ
C41.9KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE, NIEOKREŚLONE
C46.9MIĘSAK KAPOSI' EGO, NIEOKREŚLONY
C47NOWOTWORY ZŁOŚLIWE NERWÓW OBWODOWYCH I AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO
C47.0NERWY OBWODOWE GŁOWY, TWARZY I SZYI
C47.1NERWY OBWODOWE KONCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
C47.2 NERWY OBWODOWE KONCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
C47.3NERWY OBWODOWE KLATKI PIERSIOWEJ
C47.4NERWYOBWODOWE BRZUCHA
C47.5NERWY OBWODOWE MIEDNICY
C47.6NERWY OBWODOWE TUŁOWIA, NIEOKREŚLONE
C47.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE NERWÓW OBWODOWYCH I AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO
C47.9NERWY OBWODOWE I AUTONOMICZNY UKŁAD NERWOWY, NIEOKREŚLONE
C48NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
C48.0PRZESTRZEN ZAOTRZEWNOWA
C48.1OKREŚLONA CZĘŚĆ OTRZEWNEJ
C48.2OTRZEWNA, NIEOKREŚLONA
C48.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
C49NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
C49.0TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIĘKKIE GŁOWY, TWARZY I SZYI
C49.1TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KONCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
C49.2TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KONCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
C49.3TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KLATKI PIERSIOWEJ
C49.4TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA BRZUCHA
C49.5TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA MIEDNICY
C49.6TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA TUŁOWIA, NIEOKREŚLONA
C49.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁĄCZNEJ I TKANKI MIĘKKIEJ
C49.9TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA, NIEOKREŚLONE
C53NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SZYJKI MACICY
C53.0BŁONA ŚLIZOWA SZYJKI MACICY
C53.1BŁONA ZEWNĘTRZNA SZYJKI MACICY
C53.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICĘ SZYJKI MACICY
C53.9SZYJKA MACICY, NIEOKREŚLONA
C56NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA
C67NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZA MOCZOWEGO
C67.0TRÓJKĄT PĘCHERZA MOCZOWEGO
C67.1SZCZYT PĘCHERZA MOCZOWEGO
C67.2ŚCIANA BOCZNA PĘCHERZA MOCZOWEGO
C67.3ŚCIANA PRZEDNIA PĘCHERZA MOCZOWEGO
C67.4ŚCIANA TYLNA PĘCHERZA MOCZOWEGO
C67.5SZYJA PĘCHERZA MOCZOWEGO
C67.6UJŚCIE MOCZOWODU
C67.7MOCZOWNIK
C67.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PĘCHERZA MOCZOWEGO
C67.9 PĘCHERZ MOCZOWY, NIEOKREŚLONY
C71 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY MÓZGU
C71.0 MÓZG Z WYJĄTKIEM PŁATÓW I KOMÓR
C71.1PŁAT CZOŁOWY
C71.2PŁAT SKRONIOWY
C71.3PŁAT CIEMIENOWY
C71.4PŁAT POTYLICZNY
C71.5KOMORY MÓZGOWE
C71.6MÓZDZEK
C71.7PIEŃ MÓZGU
C71.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE MÓZGU
C71.9MÓZG, NIEOKREŚLONY
C72NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY RDZENIA KRĘGOWEGO, NERWÓW CZASZKOWYCH I INNYCH CZĘŚCI CENTRALNEGO SYSTEMU NERWOWEGO
C72.0RDZEŃ KRĘGOWY
C72.1 OGON KOŃSKI
C72.2NERW WĘCHOWY
C72.3NERW WZROKOWY
C72.4NERW PRZEDSIONKOWO-ŚLIMAKOWY
C72.5INNE I NIEOKREŚLONE NERWY CZASZKOWE
C72.8ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE MÓZGU I INNYCH CZĘŚCI CENTRALNEGO

	SYSTEMU NERWOWEGO
	C72.9CENTRALNY SYSTEM NERWOWY, NIEOKREŚLONE

Tabela 31. Zestawienie finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii nowotworów rozpoznanych wg ICD-10 dla substancji czynnej kapecytabina

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10 oraz jego nazwa
CAPECITABINUM	C16 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
	C16.0 WPUST
	C16.1 DNO ŻOŁĄDKA
	C16.2 TRZON ŻOŁĄDKA
	C16.3 UJŚCIE ODŹWIERNIKA
	C16.4 ODŹWIERNIK
	C16.5 KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
	C16.6 KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
	C16.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA
	C16.9ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY
	C18 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
	C18.0 JELITO ŚLEPE
	C18.1 WYROSTEK ROBACZKOWY
	C18.2 OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA
	C18.3 ZGIĘCIE WĄTROBOWE
	C18.4 OKRĘŻNICA POPRZECZNA
	C18.5 ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE
	C18.6 OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA
	C18.7 ESICA
	C18.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY
	C18.9 OKRĘŻNICA, NIEOKREŚLONA
	C19 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
	C20 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICZY
	C50 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SUTKA
	C50.0BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
	C50.1CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA
	C50.2 ĆWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA
	C50.3 ĆWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA
	C50.4 ĆWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
	C50.5 ĆWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
	C50.6 CZĘŚĆ PACHOWA SUTKA
	C50.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA
	C50.9 SUTEK, NIEOKREŚLONY

Tabela 32. Zestawienie finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii nowotworów rozpoznanych wg ICD-10 dla substancji czynnej temozolomid

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10 oraz jego nazwa
TEMOZOLOMID - Nowotwory u dzieci we wskazaniach innych ni_ wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznanych wg ICD-10	C22.0 RAK KOMÓREK WATROBY
	C22.1 RAK PRZEWODÓW ŹŁCIOWYCH WEWNATRZWATROBOWYCH
	C22.3 MIESAK NACZYNIOWY WATROBY
	C22.4 INNE MIESAKI WATROBY
	C22.7 INNE NIEOKREŚLONE RAKI WATROBY
	C22.9 WATROBA, NIEOKREŚLONA
	C38.0 SERCE
	C38.1 SRÓDPIERSIE PRZEDNIE
	C38.2 SRÓDPIERSIE TYLNE
	C38.3 SRÓDPIERSIE, CZĘŚĆ NIEOKREŚLONA
	C38.4 OPŁUCNA
	C40.0 ŁOPATKA I KOŚCI DŁUGIE KONCZYNY GÓRNEJ
	C40.1 KOŚCI KRÓTKIE KONCZYNY GÓRNEJ
	C40.2 KOŚCI DŁUGIE KONCZYNY DOLNEJ
	C40.3 KOŚCI KRÓTKIE KONCZYNY DOLNEJ
	C40.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KONCZYNY
	C40.9 KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE KONCZYNY, NIEOKREŚLONE
	C41.0 KOŚCI CZASZKI I TWARZY
	C41.1 ŻUCHWA
	C41.2 KOŚCI KREGOSŁUPA
	C41.3 KOŚCI _EBRA, MOSTKA I OBOJCZYKA
	C41.4 KOŚCI MIEDNICY, KOŚC KRZYŻOWA I GUZICZNA
	C41.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ
	C41.9 KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE, NIEOKREŚLONE
	C45.0 MIEDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ

C45.1 MIEDZYBŁONIAK OTRZEWNEJ
C45.2 MIEDZYBŁONIAK OSIERDZIA
C45.7 MIEDZYBŁONIAK INNYCH UMIEJSCOWIEN
C45.9 MIEDZYBŁONIAK, NIEOKRESLONY
C47.0 NERWY OBWODOWE GŁOWY, TWARZY I SZYI
C47.1 NERWY OBWODOWE KONCZYNY GÓRNEJ ŁACZNIE Z BARKIEM
C47.3 NERWY OBWODOWE KLATKI PIERSIOWEJ
C47.4 NERWY OBWODOWE BRZUCHA
C47.6 NERWY OBWODOWE TUŁOWIA, NIEOKRESLONE
C47.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE NERWÓW OBWODOWYCH I AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO
C47.9 NERWY OBWODOWE I AUTONOMICZNY UKŁAD NERWOWY, NIEOKRESLONE
C48.0 PRZESTRZEN ZAOTRZEWNOWA
C48.1 OKRESLONA CZĘŚĆ OTRZEWNEJ
C48.2 OTRZEWNA, NIEOKRESLONA
C48.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZESTRZENI ZAOTRZEWNOWEJ I OTRZEWNEJ
C49.0 TKANKA ŁACZNA I INNE TKANKI MIEKKIE GŁOWY, TWARZY I SZYI
C49.1 TKANKA ŁACZNA I TKANKA MIEKKA KONCZYNY GÓRNEJ ŁACZNIE Z BARKIEM
C49.2 TKANKA ŁACZNA I TKANKA MIEKKA KONCZYNY DOLNEJ ŁACZNIE Z BIODREM
C49.3 TKANKA ŁACZNA I TKANKA MIEKKA KLATKI PIERSIOWEJ
C49.4 TKANKA ŁACZNA I TKANKA MIEKKA BRZUCHA
C49.5 TKANKA ŁACZNA I TKANKA MIEKKA MIEDNICY
C49.6 TKANKA ŁACZNA I TKANKA MIEKKA TUŁOWIA, NIEOKRESLONA
C49.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁACZNEJ I TKANKI MIEKKIEJ
C49.9 TKANKA ŁACZNA I TKANKA MIEKKA, NIEOKRESLONE
C63.0 NAJADRZE
C64 NOWOTWÓR ZŁOSLIWY NERKI, Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ
C65 NOWOTWÓR ZŁOSLIWY MIEDNICZKI NERKOWEJ
C66 NOWOTWÓR ZŁOSLIWY MOCZOWODU
C67.0 TRÓJKĄT PECHERZA MOCZOWEGO
C67.1 SZCZYT PECHERZA MOCZOWEGO
C67.2 ŚCIANA BOCZNA PECHERZA MOCZOWEGO
C67.3 ŚCIANA PRZEDNIA PECHERZA MOCZOWEGO
C67.4 ŚCIANA TYLNA PECHERZA MOCZOWEGO
C67.5 SZYJA PECHERZA MOCZOWEGO
C67.6 UJŚCIE MOCZOWODU
C67.7 MOCZOWNIK
C67.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PECHERZA MOCZOWEGO
C67.9 PECHERZ MOCZOWY, NIEOKRESLONY
C68.0 CEWKA MOCZOWA
C68.1 GRUCZOŁY CEWKI MOCZOWEJ
C68.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE UKŁADU MOCZOWEGO
C68.9 UKŁAD MOCZOWY, NIEOKRESLONY
C69.2 SIATKÓWKA
C69.6 OCZODÓŁ
C71.0 MÓZG Z WYJĄTKIEM PŁATÓW I KOMÓR
C71.1 PŁAT CZOŁOWY
C71.2 PŁAT SKRONIOWY
C71.3 PŁAT CIEMIENIOWY
C71.4 PŁAT POTYLICZNY
C71.5 KOMORY MÓZGOWE
C71.6 MÓZDZEK
C71.7 PIEN MÓZGU
C71.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE MÓZGU
C71.9 MÓZG, NIEOKRESLONY
C72.0 RDZEN KREGOWY
C72.1 OGON KONSKI
C72.2 NERW WECHOWY
C72.3 NERW WZROKOWY
C72.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE MÓZGU I INNYCH CZĘŚCI CENTRALNEGO SYSTEMU NERWOWEGO
C72.9 CENTRALNY SYSTEM NERWOWY, NIEOKRESLONE
C74.0 KORA NADNERCZY
C74.1 RDZEN NADNERCZY
C74.9 NADNERCZE, NIEOKRESLONE
C76.0 GŁOWA, TWARZ I SZYJA
C76.1 KLATKA PIERSIOWA
C76.2 BRZUCH
C76.3 MIEDNICA
C76.4 KONCZYNA GÓRNA
C76.5 KONCZYNA DOLNA
C76.7 INNE NIEDOKŁADNIE OKRESLONE UMIEJSCOWIENIE

C76.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE INNYCH I NIEDOKŁADNIE OKREŚLONYCH UMIEJSCOWIEN
C97 NOWOTWORY ZŁOŚLIWE NIEZALEŻNYCH (PIERWOTNYCH) MNOGICH UMIEJSCOWIEN
D33.0 MÓZG, NADNAMIOTOWE
D33.1 MÓZG, PODNAMIOTOWE
D33.2 MÓZG, NIEOKREŚLONY
D33.4 RDZEN KREGOWY
D33.7 INNE OKREŚLONE CZĘŚCI CENTRALNEGO SYSTEMU NERWOWEGO
D33.9 CENTRALNY SYSTEM NERWOWY, NIEOKREŚLONY
D43.0 MÓZG, NADNAMIOTOWE
D43.1 MÓZG, PODNAMIOTOWE
D43.2 MÓZG, NIEOKREŚLONY
D43.3 NERWY CZASZKOWE
D43.4 RDZEN KREGOWY
D43.7 INNE CZĘŚCI CENTRALNEGO SYSTEMU NERWOWEGO
D43.9 CENTRALNY SYSTEM NERWOWY, NIEOKREŚLONE

Tabela 33. Zestawienie finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii nowotworów rozpoznanych wg ICD-10 dla substancji czynnej gemcytabina

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10 oraz jego nazwa
GEMCYTABINA	C11 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA (NASOPHARYNX)
	C11.0 ŚCIANA GÓRNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
	C11.1 ŚCIANA TYLNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
	C11.2 ŚCIANA BOCZNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
	C11.3 ŚCIANA PRZEDNIA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
	C11.8 ZMIANY PRZEKRACZAJĄCE GRANICE CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
	C11.9 CZĘŚĆ NOSOWA GARDŁA, NIEOKREŚLONA
	C22.1 RAK PRZEWODÓW ŻOŁCIOWYCH WEWNĄTRZWAŁTROBOWYCH
	C23 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PECHERZYKA ŻOŁCIOWEGO
	C25 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI
	C25.0 GŁOWA TRZUSTKI
	C25.1 TRZON TRZUSTKI
	C25.2 OGON TRZUSTKI
	C25.3 PRZEWÓD TRZUSTKOWY
	C25.4 CZĘŚĆ WEWNĄTRZWDZIELNICZA TRZUSTKI
	C25.7 INNA CZĘŚĆ TRZUSTKI
	C25.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZUSTKI
	C25.9 TRZUSTKA, NIEOKREŚLONA
	C34 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA
	C34.0 OSKRZELE GŁÓWNE
	C34.1 PŁAT GÓRNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE GÓRNE
	C34.2 PŁAT ŚRODKOWY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE ŚRODKOWE
	C34.3 PŁAT DOLNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE DOLNE
	C34.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OSKRZELA I PŁUCA
	C34.9 OSKRZELE LUB PŁUCO, NIEOKREŚLONE
	C38.4 OPŁUCNA
	C40 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
	C40.0 ŁOPATKA I KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
	C40.1 KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
	C40.2 KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY DOLNEJ
	C40.3 KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY DOLNEJ
	C40.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
	C40.9 KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE KOŃCZYN, NIEOKREŚLONE
	C45 MIĘDZYBŁONIAK
	C45.0 MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ
	C45.1 MIĘDZYBŁONIAK OTRZEWNEJ
	C45.2 MIĘDZYBŁONIAK OSIERDZIA
	C45.7 MIĘDZYBŁONIAK INNYCH UMIEJSCOWIEN
	C45.9 MIĘDZYBŁONIAK, NIEOKREŚLONY
	C48.0 PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA
	C49 NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
	C49.0 TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIĘKKE GŁOWY, TWARZY I SZYI
	C49.1 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
	C49.2 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
	C49.3 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KLATKI PIERSIOWEJ
	C49.4 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA BRZUCHA
	C49.5 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA MIEDNICY
	C49.6 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA TUŁOWIA, NIEOKREŚLONA
	C49.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁĄCZNEJ I TKANKI MIĘKKIEJ

C49.9 TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA, NIEOKREŚLONE
C50 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SUTKA
C50.0 BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
C50.1 CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA
C50.2 ČWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA
C50.3 ČWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA
C50.4 ČWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
C50.5 ČWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
C50.6 CZĘŚĆ PACHOWA SUTKA
C50.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA
C50.9 SUTEK, NIEOKREŚLONY
C56 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA
C57 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
C57.0 TRĄBKA FALLOPIA
C57.1 WIĘZADŁO SZEROKIE MACICY
C57.2 WIĘZADŁO OBŁE MACICY
C57.3 PRZYMACICZA
C57.4 PRZYDATKI MACICY, NIEOKREŚLONE
C57.7 INNE OKREŚLONE ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE
C57.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
C57.9 ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE, NIEOKREŚLONE
C61 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO
C62 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JĄDRA
C62.0 JĄDRO NIEZSTĄPIONE
C62.1 JĄDRO ZSTĄPIONE
C62.9 JĄDRO, NIEOKREŚLONE
C67 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PEČHERZA MOCZOWEGO
C67.0 TRÓJKĄT PEČHERZA MOCZOWEGO
C67.1 SZCZYT PEČHERZA MOCZOWEGO
C67.2 ŚCIANA BOCZNA PEČHERZA MOCZOWEGO
C67.3 ŚCIANA PRZEDNIA PEČHERZA MOCZOWEGO
C67.4 ŚCIANA TYLNA PEČHERZA MOCZOWEGO
C67.5 SZYJA PEČHERZA MOCZOWEGO
C67.6 UJŚCIE MOCZOWODU
C67.7 MOCZOWNIK
C67.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PEČHERZA MOCZOWEGO
C67.9 PEČHERZ MOCZOWY, NIEOKREŚLONY
C76 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY UMIEJSCOWIEŃ INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH
C76.0 GŁOWA, TWARZ I SZYJA
C76.1 KLATKA PIERSIOWA
C76.2 BRZUCH
C76.3 MIEDNICA
C76.4 KOŃCZYNA GÓRNA
C76.5 KOŃCZYNA DOLNA
C76.7 INNE NIEDOKŁADNIEOKREŚLONE UMIEJSCOWIENIE
C76.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH UMIEJSCOWIEŃ
C80 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY BEZ OKREŚLENIA JEGO UMIEJSCOWIENIA

Tabela 34. Zestawienie finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii nowotworów rozpoznanych wg ICD-10 dla substancji czynnej gemcytabina

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10 oraz jego nazwa
GEMCYTABINA	C81 CHOROBA HODGKINA w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
	C82 CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY) w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
	C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
	C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
	C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii