



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sunitynib w rozpoznaniu:  
nowotwór złośliwy trzustki, zmiana  
przekraczająca granice trzustki (C25.8)**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-28/2014

Warszawa, 13 sierpnia 2014 r.

## Zastosowane skróty:

<b>5-FU, FU</b>	– 5-fluorouracyl
<b>ADR</b>	– ang. <i>adverse drug reaction</i> – działania niepożądane
<b>Agencja / AOTM</b>	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASCO</b>	– <i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>AWMSG</b>	– <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BSC</b>	– ang. <i>best supportive care</i> - najlepsze leczenie wspomagające
<b>CADTH</b>	– <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CAP</b>	– kapecytabina
<b>ChPL</b>	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIS</b>	– cisplatyna
<b>CRTH</b>	– chemioradioterapia
<b>CTH</b>	– chemioterapia
<b>DDD</b>	– (ang. <i>Defined Daily Dose</i> ) zdefiniowana dawka dzienna
<b>EMA</b>	– ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
<b>ENETS</b>	– ang. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
<b>ESMO</b>	– <i>European Society For Medical Oncology</i>
<b>FA</b>	– kwas folinowy
<b>FDA</b>	– ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FOLFIRINOX</b>	– schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyna 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; irynotekan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m <sup>2</sup> 46-godzinny wlew ciągły, cykl co 14 dni
<b>GEM</b>	– gemcytabina
<b>GEP-NET</b>	– ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours</i> – guzy NET żołądkowo-jelitowo-trzustkowe
<b>GGN</b>	– górna granica normy
<b>GIST</b>	– ang. <i>Gastrointestinal stromal tumour</i> – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego
<b>HAS</b>	– <i>Haute Autorité De Santé</i>
<b>ICD-10 -</b>	– ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IRI</b>	– irynotekan
<b>Komparator</b>	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPS</b>	– skala sprawności wg Karnofsky'ego
<b>Lek</b>	– 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.)
<b>MRCC</b>	– ang. <i>Metastatic renal cell carcinoma</i> – rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami
<b>MZ</b>	– Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	– <i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI-CTC</b>	– (ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> )
<b>NET</b>	– ang. <i>neuroendocrine tumours</i> – guzy neuroendokrynne
<b>NFZ</b>	– Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	– ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
<b>ORR</b>	– ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
<b>OS</b>	– przeżycie całkowite
<b>PBAC</b>	– <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PFS</b>	– przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PTAC</b>	– <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTOK</b>	– Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	– Polska Unia Onkologii
<b>RP</b>	– Rada Przejrzystości
<b>RTH</b>	– radioterapia
<b>SIGN</b>	– <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SMC</b>	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SUN</b>	– sunitynib
<b>Technologia</b>	– 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
<b>TNM</b>	– guz/węzeł/przerzut (ang. <i>tumor-node-metastases</i> )
<b>UICC</b>	– Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów (franc. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> )
<b>URPL</b>	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	– 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	– 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.)
<b>VEGF</b>	– czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>WHO</b>	– ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	7
2.1.	Problem zdrowotny.....	7
2.1.1.	Rak gruczołowy trzustki.....	7
2.1.2.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	9
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	10
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	10
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
2.3.	Interwencja oceniana i komparatory .....	14
2.3.1.	Interwencja .....	14
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	15
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	15
2.3.2.	Komparatory .....	17
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	18
3.	Opinie ekspertów.....	23
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	24
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	24
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	31
4.3.	Podsumowanie rekomendacji .....	31
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	32
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	32
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	34
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	37
6.1.	Analiza kliniczna.....	37
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	37
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	39
6.1.2.1.	Opracowania wtórne .....	39
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	40
6.1.2.2.1.	Rak gruczołowy trzustki .....	40
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo .....	43
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	44
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	45
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	45
7.	Podsumowanie .....	46

---

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	46
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	46
8. Piśmiennictwo.....	50
9. Załączniki.....	51
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji. ....	51
9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań.....	53
9.3. Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przeglądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe).....	54

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego 08-07-2014; znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8

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:

- Sunitynib

---

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

- Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8

Kategoria C - systemu ICD-10, określa nowotwory złośliwe<sup>1</sup>

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

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**Sunitynib:**

- **Sutent:** Pfizer Ltd
- 

---

<sup>1</sup> [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=70](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70) (data dostępu 04.08.2014 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:

- Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8

**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:

Zgodnie z pismem zlecającym przeprowadzenie powyższej oceny z dnia 07.07.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/ wskazanym terminem wydania rekomendacji jest dzień 15 sierpnia 2014 r.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Rak gruczołowy trzustki

##### **Klasyfikacja**

**Kod ICD-10: C25.8** – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki).

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
<b>T</b>	<b>Guz pierwotny</b>
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
<b>N</b>	<b>Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych*</b>
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do węzłów chłonnych
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe narządów</b>
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 krezkowe bliższe; tylne — trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego i krezkowe bliższe; śledzionowe — wnęki 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
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1-3	N1	M0
<b>III</b>	T4	Każde N	M0
<b>IV</b>	Każde T	Każde N	M1

Źródło: PUO 2013

## Epidemiologia

W Polsce zapadalność na nowotwór złośliwy trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 5,8/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 4,0/100 000/rok (dane z 2011 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: Krajowy Rejestr Nowotworów (data dostępu: 04.08.2014r.), Szczeklik 2012, PUO 2013

## 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/m<sup>2</sup> 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 wielogniskowy.

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 umożliwia 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 2013

### Leczenie i cele leczenia

Zgodnie z treścią wytycznych PUO, opublikowanych w 2011 roku: „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 (która umożliwia 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 2013

## 2.1.2. 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 2013

W opinii ekspertów klinicznych, zaawansowany rak trzustki wiąże się z: przedwczesnym zgonem, niezdolnością do samodzielnej egzystencji, niezdolnością do pracy, przewlekłym cierpieniem oraz obniżeniem jakości życia. Uzasadnieniem powyższego według dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż jest fakt, iż „pacjenci z nowotworem złośliwych trzustki poprzez leczenie paliatywne mają szanse na lepsze i dłuższe życie – poprawę komfortu”

Źródło: *Opinia ekspercka dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż*

W 2011 r. w Polsce rozpoznano 3 290 nowych przypadków (po 1 645 u każdej z płci) nowotworów złośliwych trzustki (C25), co jest zbliżoną liczbą nowych zachorowań w odniesieniu do poprzednich dwóch lat (2010 r.: 3 254 przypadków, 2009 r.: 3 227 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

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/krrl> (data dostępu: 04.08.2014 r.)

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zdaniem dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, wnioskowana technologia medyczna jest technologią poprawiającą jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Zgodnie z przedstawionym uzasadnieniem, stosowanie sunitybu we wnioskowanym wskazaniu, „nie może wyleczyć chorego z nowotworu, ale może poprawić komfort życia z jego przedłużeniem”. Należy jednakże zauważyć, iż zgodnie z treścią opinii dr Filipczyk-Cisarż sunitynib nie powinien być finansowany w rakach gruczołowych trzustki, zaś jego stosowanie jest jedynie uzasadnione w nowotworach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (ang. *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NET), które to wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym i refundacyjnym dla sunitynibu (produktu leczniczego Sutent), tak więc wskazany powyżej wpływ sunitybu na stan zdrowia obywateli dotyczy jedynie stosowania go w GEP-NET.

Źródło: Opinia ekspercka dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego świadczeniem alternatywnym do ocenianej technologii medycznej w leczeniu raka gruczołowego trzustki jest chemioterapia gemcytabiną (w monoterapii lub skojarzeniu z cisplatyną). Ponadto w leczeniu nowotworów trzustki może być również stosowany schemat chemioterapii z wykorzystaniem 5-fluorouracylu (5-FU) z kwasem folinowym. Powyższe stanowisko jest zgodne z treścią odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki, według których ww. wskazaniu stosowana jest przede wszystkim gemcytabina w monoterapii oraz niekiedy 5-FU, podawany w skojarzeniu z kwasem folinowym. Szczegółowy opis otrzymanego stanowiska eksperta klinicznego przedstawiono w rozdziale: 3. *Opinie ekspertów*, zaś dokładny opis treści odnalezionych rekomendacji klinicznych znajduje się w rozdziale: 4.1. *Rekomendacje kliniczne*.

Źródło: Opinia ekspercka dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż; wytyczne NCCN 2014, PUO 2013, NCI 2013

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** aktualnie najczęściej stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki – są **gemcytabina w monoterapii** oraz **terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym**. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka komparatorów

	GEMCYTABINA	5-FLUOROURACYL	+ KWAS FOLINOWY
Kod ATC	L01BC05	L01BC02	V03AF03
Grupa farmakoterapeutyczna	analogi pirymidyny	cytostatyki, analogi puryn	odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym
Dawka DDD	bd	bd	60 mg (p.o. i parenteralnie)
Substancja chemiczna	gemcytabina	5-fluorouracyl	kwas folinowy
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do infuzji	roztwór do wstrzykiwań i infuzji	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

	<b>GEMCYTABINA</b>	<b>5-FLUOROURACYL</b>	<b>+ KWAS FOLINOWY</b>
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GEM w skojarzeniu z CIS: leczenie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami</li> <li><b>GEM: leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</b></li> <li>GEM w skojarzeniu z CIS: leczenie I rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o PS 2 można rozważyć stosowanie GEM w monoterapii.</li> <li>GEM w skojarzeniu z karboplatiną: leczenie pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu CTH I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-mies. okresie bez nawrotu.</li> <li>GEM w skojarzeniu z paklitakselem: leczenie pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej CTH. Wcześniejsza CTH powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.</li> </ul>	<p><b>5-FU w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych,</b> szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i <b>trzustki.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w celu ↓ toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci;</li> <li>w terapii skojarzonej z 5-FU w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego</li> </ul>
<b>Dawkowanie w gruczolakoraku trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami</b>	<p>Zalecane jest podawanie GEM w dawce 1 000mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 min. 1x/tydz. przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się 1x/tydz. przez 3 tyg., po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania.</p>	<p><b>Nie określono schematu dawkowania w podanym wskazaniu.*</b></p> <p>Podawanie dożylnie i dotętnicze.</p> <p>Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz tego, czy 5-FU będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii.</p> <p>Całkowita dawka dobową 5-FU nie powinna przekraczać 1 g.</p> <p>Dawkowanie jest ustalane na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta, jeśli nie jest on otyły, nie ma obrzęków lub innych postaci zatrzymania płynów, jak wodobrzusze. W tych przypadkach do obliczeń należy zastosować należną masę ciała.</p>	<p><b>Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową postacią raka jelita grubego.**</b></p> <p>Dawkowanie 5-FA i folinianu wapnia jest różne w różnych schematach leczenia. Poniżej przedstawiono przykłady schematów stosowania u dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Schemat miesięczny:</u> folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus lub od 200 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godz. wlewie i natychmiast podaje się 5-FU w dawce 425 lub 370 mg/m<sup>2</sup> pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.</p> <p>Liczba zastosowanych kursów leczenia zależy od decyzji lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.</p>

	<b>GEMCYTABINA</b>	<b>5-FLUOROURACYL</b>	<b>+ KWAS FOLINOWY</b>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA/FDA we wnioskowanym wskazaniu</b>	Lek zarejestrowany w Polsce (procedura narodowa): data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 grudnia 1996 r. (ostatnia data przedłużenia: 06 czerwca 2011 r.)	Lek zarejestrowany w Polsce (procedura narodowa): data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 1999 r. (ostatnia data przedłużenia: 06 listopada 2007 r.) Lek (FLUOROURACIL - EBEWE) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 11 sierpnia 2008 r.	Lek zarejestrowany w Polsce (procedura narodowa): data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (dla dawki 10mg): 26 stycznia 1988 r. (ostatnia data przedłużenia: 13 stycznia 2010 r.)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce</b>	Lek (Gemzar) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 15 maja 1996 r.		Lek (LEUCOVORIN CALCIUM) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 12 czerwca 1997 r.
<b>Informacje dotyczące mechanizmu działania</b>	GEM to antymetabolit pirymidyny, jest przekształcana do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne działanie polega na hamowaniu syntezy DNA poprzez: hamowanie aktywności reduktazy nukleotydowej przez dFdCDP oraz konkurowanie dFdCTP z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości GEM mogą również zostać wbudowane w nić RNA. ↓stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza ε-DNA nie jest zdolna do usunięcia GEM i naprawy wydłużającej się nici DNA – wbudowanie GEM do DNA powoduje, iż do nici dodawany jest tylko 1 nukleotyd, po czym synteza DNA zostaje zahamowana. Po przyłączeniu do nici DNA GEM inicjuje proces apoptozy.	5-FU to antymetabolit. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. Uzyskuje on aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorouridyne i 5-fluorodezoksyuridyne.	Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4-hydroksyfoliowego. Jest to aktywny metabolitem kwasu folinowego i ważnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia cytostatykami. Folinian wapnia uczestniczy w przemianach biochemicznych fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, 5-FU) i zwiększa jej działanie cytotoksyczne. 5-FU hamuje syntezę DNA, zaś LEUCOVORIN Ca TEVA nasila hamowanie syntezy DNA poprzez stabilizację kompleksu FdUMP/TS/Me-THP.
<b>Przeciwwskazania i ostrzeżenia</b>	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. - Karmienie piersią.	- Nadwrażliwość na 5-FU; - Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po RTH lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi - Znaczące zmiany w składzie krwi - Krwotoki - Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego - Ciężka biegunka - Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek - Choroby zakaźne o ciężkim przebiegu - Ciężkie wyniszczenie - Stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 μmol/l W czasie leczenia zaleca się codzienne kontrolowanie liczby płytek krwi i białych krwinek, a leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej 100 000/mm <sup>3</sup> lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej 3000/mm <sup>3</sup> oraz należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.	- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu; - Niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B12, gdyż podanie produktu LEUCOVORIN Ca TEVA może maskować zaburzenia hematologiczne, ale jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne.

\* **Komentarz analityka AOTM:** w ChPL 5-Fluorouracil–Ebewe nie określono schematu dawkowania 5-FU w analizowanym wskazaniu (również w skojarzeniu z kwasem folinowym), przedstawiono w niej jedynie przykładowe dawkowanie w leczeniu: raka okrężnicy i odbytnicy oraz raku piersi.

\*\* **Komentarz analityka AOTM:** w ChPL produktu leczniczego Leucovorin TEVA nie przedstawiono dawkowania dla przy stosowaniu FA w terapii skojarzonej z 5-FA w leczeniu gruczolakoraka trzustki miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, dlatego też zdecydowano się przedstawić dawkowanie podane dla tejże terapii skojarzonej stosowanej w innym wskazaniu. Przedstawiono jedynie schemat miesięczny, gdyż został on również przedstawiony przez dr n. med. Filipczyk-Cisarż w jej stanowisku, jako jedna z technologii medycznych, która może w rzeczywistej praktyce zastąpić wnioskowaną technologię.

Źródło: ChPL Gemzar (data ostatniej zmiany ChPL: 06.2013 r.), ChPL 5-Fluorouracil–Ebewe, ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA (data ostatniej zmiany ChPL: 17.05.2010 r.)

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zawarto dane epidemiologiczne przedstawione przez eksperta praktyki klinicznej w opinii, nadesłanej do Agencji dnia 11 lutego 2014 roku (w czasie prac nad niniejszym raportem w odpowiedzi na prośbę o opinię dotyczącą zastosowania sunitynibu w ocenianym wskazaniu, dnia 21 lipca 2014 r. otrzymano pismo, w którym dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazywała, iż nie zmieniła swojego poprzedniego stanowiska w kwestii zasadności finansowania sunitynibu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, dlatego też w niniejszym raporcie wykorzystano treść poprzedniej opinii, przesłanej w czasie prac nad raportem nr AOTM-OT-431-2/2014, dotyczącym m.in. oceny zastosowania sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9.)

Tabela 5 Dane epidemiologiczne dla analizowanego rozpoznania (ICD-10: C25.8) w opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Chorobowość	Zapadalność
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej	C25.8: ok. 20	C25.8: ok. 10

Źródło: Opinia ekspercka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż

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 6. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C25 Nowotwór złośliwy trzustki (nie wyszczególniono kodu C25.8)

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> (data dostępu: 05.08.2014 r.)

Zgodnie z przesłanymi przez Prezesa NFZ danymi (pismo z dnia: 29 lipca 2014 r., znak: NFZ/NFZ/CF/DGL/2014/073/0266/W/23233/KMA) liczba pacjentów z rozpoznaniem C25.8 w latach 2009-2013 w Polsce wahała się od 1 736 (w 2009 r.) do 2 275 (w 2013 r.) Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7 Liczba pacjentów z rozpoznaniem C25.8 w latach 2011-2014, zgodnie z danymi NFZ

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2009	1 736
2010	1 875
2011	1 836
2012	2 050
2013	2 275

Źródło: korespondencja z NFZ



## 2.3. Interwencja oceniana i komparatory

### 2.3.1. Interwencja

Tabela 8. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej: SUNITYNIB

<b>Substancja czynna</b>	Sunitynib (SUN)
<b>Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna</b>	L 01 XE 04, Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
<b>Dawka DDD</b>	bd
<b>Postać farmaceutyczna</b>	kapsułka twarda
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL Sutent</b>	<p>Leczenie sunitynibem powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p><b>Dawkowanie:</b></p> <p><u>W przypadku nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) i raka nerki zaawansowanego i (lub) z przerzutami (MRCC)</u>, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.</p> <p><u>W przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET)</u>, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.</p> <p><b>Bezpieczeństwo i tolerancja:</b></p> <p><u>W przypadku GIST i MRCC</u> można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p> <p><u>W przypadku pNET</u> można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.</p>
<b>Mechanizm działania</b>	Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozszewieniu choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$ i PDGFR $\beta$ ), receptorów czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Ostrzeżenia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu;</li><li>- W trakcie stosowania sunitynibu może dojść do odbarwienia skóry lub włosów oraz przebarwień skóry;</li><li>- Zdarzenia krwotoczne, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu, zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmowały krwotoki z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, dróg moczowych oraz mózgu;</li><li>- W czasie przyjmowania sunitynibu może pojawić się nadciśnienie tętnicze, jak również zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, kardiomiopatię i choroby mięśnia sercowego, jak również zaburzenia hematologiczne (takie jak: zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, niedokrwistość 3 i 4 stopnia).</li></ul>

Źródło: ChPL Sutent (ostatnia aktualizacja ChPL: 11.04.2014 r.)

WHO DDD ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE04](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE04); data dostępu 13.02.2014 r.)

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

##### Status Leku sierocego

**Sunitynib** nie ma statusu leku sierocego ani w Unii Europejskiej ani w USA.

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human\\_med\\_001069.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human_med_001069.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>  
(data dostępu 04.08.2014 r.)

## Status rejestracyjny

Na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej zarejestrowano jeden produkt leczniczy zawierający **sunitynib**:

- Sutent: kapsułki twarde, 12,5 mg/25 mg/37,5 mg/50 mg, nr pozwolenia: EU/1/06/347/001, EU/1/06/347/004, EU/1/06/347/002, EU/1/06/347/005, EU/1/06/347/007, EU/1/06/347/008, EU/1/06/347/003, EU/1/06/347/006; data wydania I-ego pozwolenia i data przedłużenia: 19 lipca 2006 r, 9 stycznia 2012 r.)

Na terenie Stanów Zjednoczonych **Sutent** jest dopuszczony do obrotu od dnia 26 stycznia 2006 r.

Źródło:

ChPL Sutent:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human\\_med\\_001069.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human_med_001069.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 04.08.2014 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (data dostępu 04.08.2014 r.)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

W poniższej tabeli przedstawiono wskazania rejestracyjne ocenianej substancji czynnej.

Tabela 9 Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Sutent

Substancja czynna	Wskazania zarejestrowane
Sunitynib	<ul style="list-style-type: none"><li>• leczenie <u>nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego</u> (ang. <i>Gastrointestinal stromal tumour, GIST</i>) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję;</li><li>• leczenie <u>zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami</u> (ang. <i>Metastatic renal cell carcinoma, MRCC</i>) u dorosłych;</li><li>• leczenie wysoko zróżnicowanych <u>nowotworów neuroendokrynnych trzustki</u> (ang. <i>Pancreatic neuroendocrine tumours, pNET</i>) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.</li><li>• Doświadczenie ze stosowaniem produktu SUTENT w leczeniu pierwszego rzutu jest ograniczone</li></ul>

Źródło: ChPL Sutent (data ostatniej aktualizacji: 11.04.2014 r.)

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Powyższe opracowanie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania, jako świadczenia chemioterapii niestandardowej, następującej substancji czynnej, w rozpoznaniu odpowiadającemu kodowi ICD-10:

- **Sunitynib**, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8 – Nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zarejestrowane wskazania dla ocenianej substancji czynnej zostało opisane w punkcie 2.3.1.2 *Wskazania zarejestrowane*.

Źródło: ChPL Sutent (data ostatniej aktualizacji: 11.04.2014 r.)

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Sunitynib nie był dotąd przedmiotem oceny AOTM w rozpoznaniu, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Jednakże należy zauważyć, iż był on przedmiotem oceny AOTM w rozpoznaniach określonych innymi kodami ICD-10, określających nowotwory złośliwe trzustki. Otóż sunitynib (pod nazwą handlową Sutent) był oceniany oraz jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)”, łącznie z ewerolimusem. Jest to jedno ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Sutent. Ponadto zasadność usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia: sunitynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25.9, było przedmiotem oceny Agencji w I kwartale br. Wówczas zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTM uznali za zasadne powyższe usunięcie, ze względu na brak dowodów, które wykazałyby skuteczność zastosowana sunitynibu w rozpoznaniu zgodnym z kodem ICD-10: C25.9.

W poniższej tabeli przedstawiono dotychczasowe stanowiska i rekomendacje dotyczące stosowania sunitynibu w rozpoznaniu nowotworów złośliwych trzustki, zakwalifikowanych do innych niż oceniany kodów ICD-10.

Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące sunitynibu

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Sunitynib (kod ICD-10: C25.9)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Sunitynib wykazał się aktywnością w II linii leczenia przerzutowego raka trzustki względem grupy poddanej jedynie obserwacji, zarówno pod względem wpływu na przeżycie całkowite jak i czas wolny od progresji. Jednakże wyniki leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki przy użyciu sunitynibu skojarzeniu z gemcytabiną, w terapii II linii względem gemcytabiny w monoterapii wykazało brak istotnej statystycznie poprawy PFS oraz OS wskazując na jego marginalną skuteczność w porównaniu ze standardowym leczeniem w leczeniu gruczolowego raka trzustki.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 86/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25.9.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną sunitynib w rozpoznaniu – nowotwór złośliwy (trzustka, nie określona). Wyniki odnalezionych badań wykazywały małą skuteczność zastosowania sunitynibu w miejscowo zaawansowanym i przerzutowym rakiem gruczolowym trzustki. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych, które odnosiłyby się do stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym rozpoznaniu</p>
<b>Sunitynib (kod ICD-10: C25.4)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 r.</b></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><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> 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><b>Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r.</b></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><b>Uzasadnienie rekomendacji</b> 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”. Sunitynib 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>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>



### 2.3.2. Komparatory

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie nowotworów złośliwych trzustki w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię*	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż</b></p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„W rakach gruczołowych trzustki: Gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 dzień co 4 tyg. 5FU 425 mg/m<sup>2</sup>/dz i.v. 1-5 dnia, Folic acid 20 mg/m<sup>2</sup>/dz i.v. 1-5 dni/ co 4 tyg.; Gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 i 15 dz, Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 i 15 dzień co 4 tyg.”</p>	<p>„W rakach gruczołowych trzustki: Gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 dzień co 4 tyg. 5FU 425 mg/m<sup>2</sup>/dz i.v. 1-5 dnia, Folic acid 20 mg/m<sup>2</sup>/dz i.v. 1-5 dni/ co 4 tyg.; Gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 i 15 dz, Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 i 15 dzień co 4 tyg.”</p>	<p>„5FU 425 mg/m<sup>2</sup>/dz i.v. 1-5 dnia, Folic acid 20 mg/m<sup>2</sup>/dz i.v. 1-5 dni/ co 4 tyg.”</p>	<p>„W rakach gruczołowych trzustki: Gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15 dzień co 4 tyg. Gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 i 15 dz, Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 i 15 dzień co 4 tyg.”</p>	<p>Ekspert nie odniósł się do pytania</p>

5FU – 5-fluorouracyl, *Folic acid* – kwas folinowy

\* podkreślenia własne analityka AOTM

Źródło: stanowisko eksperta Dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż

### 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 zastosowania:

- erlotynibu w leczeniu przerzutowego raka trzustki;
- ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9);
- irynotekanu w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9);
- kapecytabiny w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.1, C25.9);
- temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślony.

Wydane w powyższych sprawach stanowiska i rekomendacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Erlotynib</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 4/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Ocena efektywności klinicznej erlotynibu 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 wysokie i wielokrotnie przekraczają rekomendowany poziom efektywności kosztowej. Dlatego Rada uznała dalsze finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w leczeniu raka trzustki za nieuzasadnione.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 stycznia 2010r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b>, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> 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. Nieoperacyjny rak trzustki jest schorzeniem prowadzącym do zgonu w relatywnie krótkim czasie. Celem stosowania chemioterapii jest wydłużenie okresu przeżycia. 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. 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. 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. 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</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>czynników, nie były dla Rady wiarygodne, m.in. nie wyliczono kosztu za LYG i QALY. ICER uniknięcia 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 wynikach tylko jednego badania randomizowanego i wskazują na niewielki wpływ na wydłużenie przeżycia. Wysoki koszt tej opcji terapeutycznej, niewspółmierny do osiąganego korzyści klinicznej, bezpośrednio determinuje zasadność finansowania tego schematu w leczeniu zaawansowanego raka trzustki ze środków publicznych.</p>
<b>Temozolomid (kod ICD-10: C25.9)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid (...)</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne <b>temozolomid (...)</b> w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 33/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie <b>temozolomidu</b> we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną temozolomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Brak jest przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność zastosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancję czynną temozolomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9.</p>
<b>Ewerolimus (kod ICD-10: C25.4)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r.</b></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><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></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><b>Rekomendacja nr 87/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012r.</b></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><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></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>
<b>Ewerolimus (kod ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych ww. kodami ICD-10. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania substancji czynnej w jej wskazaniach</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. W związku z powyższym ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”. Ewerolimus (oraz sunitynib) jest zalecany, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących).</p> <p>Nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu raków gruczołowych trzustki.</p> <p>Istotą proponowanych zmian jest usunięcie leku z wykazu świadczeń gwarantowanych w takich wskazaniach, które nie oznaczają bezpośrednio obecności guza neuroendokrynnego, a jedynie ich lokalizacja może to sugerować (czyli C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 oraz C25.9), zaś pozostawienie we wskazaniach wyłącznie odpowiadających nowotworowi złośliwemu części wewnątrzwydzielniczej trzustki (C25.4).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 83/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b>, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25; C25.0; C25.1; C25.2; C25.8; C25.9.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną ewerolimus we wnioskowanych rozpoznaniach. Wyniki odnalezionych badań wykazywały minimalną skuteczność zastosowania rozpatrywanej technologii w miejscowo-zaawansowanych i przerzutowych rakach gruczołowych trzustki. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych wyżej wymienionymi kodami ICD-10. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnoszą się do stosowania ocenianej substancji czynnej w nowotworach neuroendokrynych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4, których leczenie finansowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.</p>
<b>Irynotekan (kody ICD-10: C25.0, C25.2)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2014 z dnia 24 marca 2014 r</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie: irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną irynotekan, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Umiarkowanej jakości dane kliniczne wskazują na użyteczność irynotekanu w leczeniu nieoperacyjnych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia. Skuteczność irynotekanu wykazano dla schematu wielolekowego FOLFIRINOX podawanego u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki w pierwszej linii leczenia. Zaobserwowano wydłużenie przeżycia całkowitego a także czasu wolnego od progresji choroby. Irynotekan podawany w monoterapii w drugiej linii leczenia, w tym u pacjentów z opornością na gemcytabinę charakteryzuje się niewielką skutecznością kliniczną, nieco lepsze wyniki osiągnięto w przypadku schematu wielolekowego FOLFIRINOX.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 84/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0; C25.2.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną irynotekan we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki odnalezionego randomizowanego badania III fazy wskazują na skuteczność schematu wielolekowego FOLFIRINOX (w skład, którego wchodzi irynotekan) w leczeniu nieoperacyjnych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia. Odnaleziono istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, a także czasu wolnego od progresji choroby. Odnalezione rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do zastosowania irynotekanu (w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX) w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irynotekan, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p>
<b>Irynotekan (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irynotekan</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych <b>w ramach programu chemioterapii niestandardowej</b>.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irynotekan, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>



Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 jest lekiem, w chemioterapii wielolekowej poprawiającym komfort i przedłużającym życie chorych na zaawansowanego raka trzustki.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego <b>irynotekan</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, realizowanego <b>w ramach programu chemioterapii niestandardowej</b></p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (odpowiednio: nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że podawanie irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, w chemioterapii wielolekowej wiąże się z uzyskaniem dłuższego przeżycia całkowitego u chorych na zaawansowanego raka trzustki.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne również wskazują na zasadność stosowania przedmiotowej technologii medycznej.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną irynotekan, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>
<b>Kapecytabina (kod ICD-10: C25.1)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.1 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną kapecytabinę, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Umiarkowanej jakości dane kliniczne wskazują, że zastosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną względem monoterapii gemcytabiną w leczeniu miejscowo-zaawansowanych lub przerzutowych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści w przeżyciu całkowitym. Ponadto według najnowszych wytycznych NCCN (2014) kapecytabina jest uwzględniana jako element terapii skojarzonej z gemcytabiną w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 85/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25.1.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną kapecytabinę w rozpoznaniu – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Wyniki odnalezionych badań klinicznych wskazują, że zastosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną względem monoterapii gemcytabiną w leczeniu miejscowo-zaawansowanych lub przerzutowych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia, wiąże się z istotnym atystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto zgodnie z wytycznymi The National Comprehensive Cancer Network z 2014 r. kapecytabina w skojarzeniu z gemcytabiną jest wymieniana jako jedna z metod leczenia miejscowo- zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego kapecytabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p>
<b>Kapecytabina (kod ICD-10: C25.9)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne (...) <b>kapecytabinę</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych <b>w ramach chemioterapii niestandardowej.</b></p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne (...) kapecytabinę w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie <b>kapecytabiny</b> we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego <b>w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</b></p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p>

<b>Dokument Nr i data wydania</b>	<b>Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM</b>
<b>Technologii Medycznych</b>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na lepszą skuteczność podawania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii. Ponadto zgodnie z opinią eksperta klinicznego: dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby większą wartość kapecytabiny w porównaniu do fluorouracylu w schematach wielolekowej chemioterapii raka trzustki.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 9 ekspertów. Ośmiu z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa). W nadesłanej opinii dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż wskazała, iż finansowanie sunitynibu jest zasadne jedynie w leczeniu wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki G1-G2, które to wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym oraz refundacyjnym produktu leczniczego Sutent. Jest on bowiem finansowany w tym wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)”. Natomiast w odniesieniu do stosowania sunitynibu w rakach gruczołowych trzustki ekspert praktyki klinicznej wyraził się negatywnie o zasadności jego finansowania ze środków publicznych.

Tabela 13. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania sunitynibu we wskazaniu nowotwory złośliwe trzustki, zgodnym z kodem ICD-10: C25.8

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu*
	<b>Sunitynib</b> w rozpoznaniu, zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.8		
Dr n. med. <b>Emilia Filipczyk – Cisarż</b>  Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	„Dla wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki G1-G2 Nie zależnie od lokalizacji guza typu GEP-NEN, warunkiem aktywności jest wysokozróżnicowany guz G1-G2 – Wydłużenie czasu wolnego od progresji PFS o 6 miesięcy.”	„Nie powinna być finansowana w rakach gruczołowych trzustki, tylko w guzach GEP-NET.”	„Dla <u>wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki G1-G2</u> Nie zależnie od lokalizacji guza typu GEP-NEN, warunkiem aktywności jest wysokozróżnicowany guz G1-G2 – <b>POWINNA BYĆ FINANSOWANA.</b> Wydłużenie czasu wolnego od progresji PFS o 6 miesięcy”

\* podkreślenia własne analityka AOTM

Źródło: stanowisko eksperta dr n. med. Emilii Filipczyk – Cisarż

## 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: 05.08.2014 r.).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 05.08.2014 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 ocenianej substancji czynnej (*sunitinib*) oraz nazwie handlowej produktu leczniczego, zawierającego sunitynib (*Sutent*) oraz analizowanemu rozpoznaniu: nowotwór/rak trzustki (*pancreatic cancer*). Należy podkreślić, iż nie wyszukiwano wytycznych odnoszących się do leczenia nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (ang. *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP-NEN), jak również nie dookreślano wyszukiwania do guzów neuroendokrynnych trzustki (*pancreatic NEN*, pNEN) z uwagi na fakt, iż wskazania te są kwalifikowane do innych niż oceniane kody ICD-10 (pNEN jest określony kodem ICD-10: C25.4) i nie stanowią one przedmiotu niniejszego opracowania. Ponadto należy zauważyć, iż w trakcie wyszukiwania nie zidentyfikowano wytycznych praktyki klinicznej, które różnicowałyby zalecane metody leczenia w zależności od umiejscowienia guza w trzustce, dlatego też opisane poniżej rekomendacje kliniczne dotyczą zalecanych metod terapii nowotworów trzustki, niezależnie od kodów ICD-10, do których byłyby one klasyfikowane.

Odnaleziono 11 zagranicznych oraz międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia nowotworów trzustki. Ponadto odnaleziono również wytyczne Polskiej Unii Onkologii odnoszące się do analizowanego problemu zdrowotnego. Poniżej przedstawiono jedynie najnowsze z odnalezionych rekomendacji klinicznych (opublikowane w przeciągu ostatnich 3 lat). Ostatecznie opisano wytyczne opublikowane przez 5 organizacji.

Wszystkie z odnalezionych wytycznych jako podstawową metodę leczenia raka trzustki (dającą szansę na jego wyleczenie) rekomendują przeprowadzanie radykalnej operacji usunięcia części lub też całości trzustki. Najczęściej stosowaną metodą jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a. Natomiast jako zalecaną terapię adiuwantową wszystkie opisane rekomendacje kliniczne podają stosowanie monoterapii gemcytabiną (GEM) bądź 5-fluorouracylem (5-FU) z kwasem folinowym (FA). Natomiast w przypadku guzów nieoperacyjnych (miejscowo zaawansowanym, bądź przerzutowych) wytyczne NCI z 2013 r., ESMO-ESDO z 2012 r. oraz PUO z 2013 r. podają, iż do niedawna złotym standardem była monoterapia GEM. Stosowano również 5-FU z folinianem wapniowym, jednakże obecnie zaleca się rozważenie zastosowania CTH w schemacie FOLFIRINOX (oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m<sup>2</sup> 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 stosowany. 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, przy stosowaniu tego schematu CTH, jakość życia chorych jest zachowana dłużej. Ponadto wytyczne NCCN z 2014 r. wskazują na wyniki badania PACT-12, w którym chorym z progresją choroby po zakończeniu I linii leczenia, podawano sunitynib lub poddawano jedynie obserwacji. W badaniu tym wykazano dłuższą medianę OS oraz większy odsetek jedno- i dwuletniego przeżycia w grupie chorych otrzymujących SUN względem grupy poddanej jedynie obserwacji. Jednakże ze względu na małą liczebność próby w tym badaniu, autorzy wytycznych NCCN określili powyższe wyniki jako obiecujące i wymagające dalszych badań.

Wytyczne podają również, iż brak jest ustalonego schematu terapii stosowanego w II linii leczenia. Zgodnie z polskimi wytycznymi u chorych leczonych wcześniej GEM zaleca się rozważenie zastosowania 5-FU



---

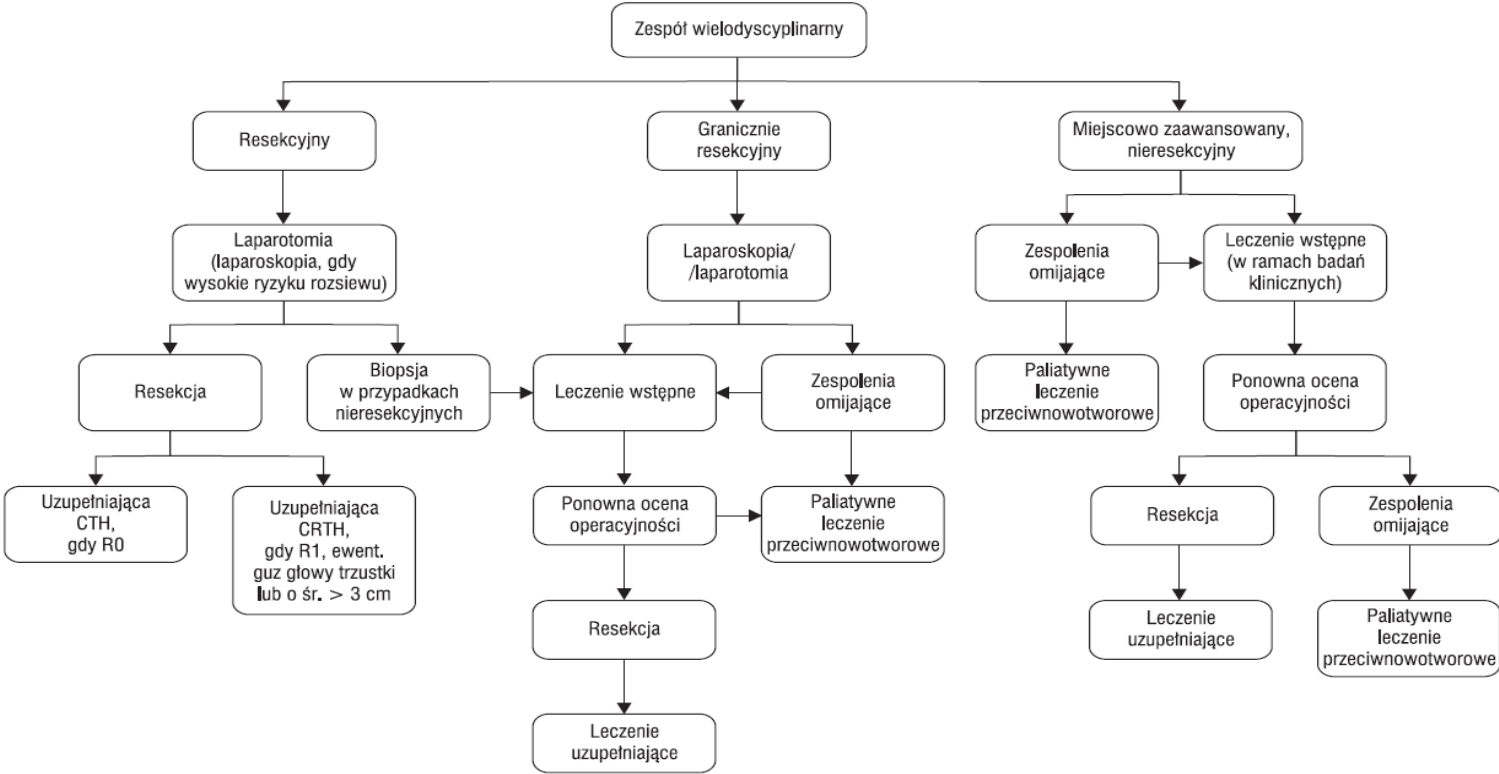
z oksaliplatyną. Natomiast zgodnie z treścią wytycznych NCCN, jeżeli w I linii chory otrzymywał schemat oparty na fluoropirymidynie, wówczas jako II linię leczenia zaleca się podawanie GEM.

Szczegółowy opis rekomendacji klinicznych, dotyczących leczenia nowotworów trzustki (innych niż nowotwory neuroendokrynne) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów złośliwych trzustki

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje
USA	<p>NCCN 2014* National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Member Institutions, brak wsparcia ze strony przemysłu farmaceutycznego</p>	<p><b>Guz operacyjny</b> – 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</u> z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gemcytabiny (GEM),</li> <li>- 5-fluorouracylu (5-FU) w połączeniu z folinianem wapnia (leucovorin)</li> <li>- ciągły wlew 5-FU przed lub po CRTH (opartej na fluoropirymidynie lub gemcytabinie)</li> <li>- samą CTH: GEM [kategoria 1], 5-FU z leucovorinem [kategoria 1] lub ciągły wlew 5-FU albo kapecytabinę [kategoria 2B]</li> </ul> <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><b>Guz miejscowo zaawansowany nieoperacyjny</b> – 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"> <li>- włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane);</li> <li>- FOLFIRINOX [kategoria 1];</li> <li>- monoterapię GEM;</li> <li>- GEM + nab-paclitaxel [kategoria 1] lub inne terapie skojarzone oparte na GEM;</li> <li>- Kapecytabina lub ciągły wlew 5-FU [kategoria 2A]</li> <li>- 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 GEM zastosowano CRTH.</li> </ul> <p>W przypadku chorych ze złym stanem sprawności podaje się GEM [kategoria I] lub leczenie paliatywne i najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>, BSC)</p> <p><u>II linia leczenia:</u> u chorych z dobrym stanem sprawności stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane);</li> <li>- CTH oparta na fluoropirymidynie, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na GEM;</li> <li>- CTH opartą na GEM, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na fluoropirymidynie;</li> <li>- CRTH, jeżeli nie była ona wcześniej podawana i jeżeli progresja nowotworu nastąpiła tylko w obrębie pierwotnego umiejscowienia guza.</li> </ul> <p>Po pogorszeniu się stanu chorego stosuje się leczenie paliatywne oraz BSC.</p> <p><b>Choroba przerzutowa</b> – 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"> <li>- włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane);</li> <li>- FOLFIRINOX [kategoria 1];</li> <li>- GEM+: nab-paclitaxel lub erlotynib [kategoria 1];</li> <li>- leczenie skojarzone oparte na GEM;</li> <li>- monoterapię GEM [kategoria 1];</li> <li>- kapecytabina lub ciągły wlew 5-FU [kategoria 2B]</li> </ul> <p>Następnie, jeżeli chory zachował dobry stan sprawności jako <u>terapię ratunkową</u> zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane);</li> <li>- CTH oparta na fluoropirymidynie, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na GEM;</li> <li>- CTH opartą na GEM, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na fluoropirymidynie;</li> <li>- RT u chorych z ciężkim bólem opornym na leczenie narkotycznymi lekami przeciwbólowymi.</li> </ul> <p>U chorych ze złym stanem sprawności w chwili rozpoznania choroby przerzutowej stosuje się monoterapię GEM [kategoria 1] lub leczenie paliatywne oraz BSC.</p> <p>Zgodnie z opisywanymi wytycznymi NCCN <b>SUN może przynieść korzyści przy stosowaniu go jako terapii podtrzymującej</b>. W wytycznych tych przytoczono wyniki badania II fazy (PACT-12), którego wyniki sugerują, iż podawanie sunitynibu jako terapii podtrzymującej, po zakończeniu pełnego cyklu I linii leczenia, może dawać pozytywne wyniki u niektórych chorych z przerzutową chorobą. W badaniu tym 55 chorych z udowodnioną progresją po 6 mies. od początkowej terapii</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje
		<p>(głównie z zastosowaniem GEM) zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej SUN lub grupy poddanej jedynie obserwacji (OBS). Mediana OS wyniosła: 9,2 mies. w grupie OBS vs 10,6 mies. w grupie SUN (HR=0,71, 95%CI: 0,40-1,26, p=0,11). Ponadto odsetek chorych z 1- i 2-letnim OS sięgnął odpowiednio (OBS vs SUN): 36 vs 41% i 7 vs 23%. Powyższe wyniki są obiecujące, jednakże ze względu na małą liczebność populacji muszą być rozpatrywane z dużą ostrożnością.</p> <p>[Wszystkie przedstawione rekomendacje należą do kategorii wiarygodności dowodów 2A, chyba że wskazano inaczej.]</p>
USA	<p><b>NCI 2013</b> National Cancer Institute</p>	<p><b>Leczenie raka trzustki w stadium I i II:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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);</li> <li>pooperacyjna chemioradioterapia – radykalna resekcja trzustki, po której podano CTH z zastosowaniem 5-FU oraz RTH;</li> <li>pooperacyjna chemioterapia – radykalna resekcja trzustki, po której podano CTH z zastosowaniem GEM lub 5-FU z leucovorinem.</li> </ol> <p><b>Leczenie raka trzustki w stadium III (lokalnie zaawansowany):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>paliatywna operacja – utworzenie bypassów dróg żółciowych i/lub żołądka, przezskórne radiologiczne umieszczenie stentów dróg żółciowych lub endoskopowe protezowanie dróg żółciowych;</li> <li>chemioradioterapia – CRTH po której podaje się CTH lub CTH po której podaje się CRTH (dla chorych, u których nie stwierdzono przerzutów);</li> <li>chemioterapia – GEM lub GEM+ erlotynib, lub FOLFIRINOX (5-FU+ Leucovorin+ irynotekan +oksaliplatyna – na podstawie badania II/III fazy, przeprowadzonego na chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki o stanie sprawność 0-1 w skali ECOG).</li> </ol> <p><b>Leczenie raka trzustki w stadium IV:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>chemioterapia – GEM, GEM+ erlotynib, lub FOLFIRINOX (5-FU+ Leucovorin+ irynotekan +oksaliplatyna).</li> </ol> <p><b>Leczenie nawracającego raka trzustki:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>leczenie paliatywne;</li> <li>chemioterapia – FU lub GEM.</li> </ol> <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>
Polska	<p><b>PUO 2013</b></p>	<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 2013].</p> <p>Leczenie raka trzustki w zależności od stopnia zaawansowania:</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje
		 <pre> graph TD     A[Zespół wielodyscyplinarny] --&gt; B[Resekcyjny]     A --&gt; C[Granicznie resekcyjny]     A --&gt; D[Miejscowo zaawansowany, nieresekcyjny]          B --&gt; E[Laparotomia (laparoscopia, gdy wysokie ryzyko rozsiewu)]     E --&gt; F[Resekcja]     E --&gt; G[Biopsja w przypadkach nieresekcyjnych]     F --&gt; H[Uzupełniająca CTH, gdy R0]     G --&gt; I[Uzupełniająca CRTH, gdy R1, ewent. guz głowy trzustki lub o śr. &gt; 3 cm]          C --&gt; J[Laparoscopia / laparotomia]     J --&gt; K[Leczenie wstępne]     J --&gt; L[Zespołenia omijające]     K --&gt; M[Ponowna ocena operacyjności]     M --&gt; N[Resekcja]     N --&gt; O[Leczenie uzupełniające]     L --&gt; P[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe]          D --&gt; Q[Zespołenia omijające]     D --&gt; R[Leczenie wstępne w ramach badań klinicznych]     Q --&gt; S[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe]     R --&gt; T[Ponowna ocena operacyjności]     T --&gt; U[Resekcja]     T --&gt; V[Zespołenia omijające]     U --&gt; W[Leczenie uzupełniające]     V --&gt; X[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe]     </pre> <p>1. <b>Stadium operacyjne</b> – 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 gemcytabiną (GEM, 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 GEM z następową CRTH opartą na FU mogą odnosić chorzy z guzami głowy trzustki, guzami o wielkości powyżej 3 cm, a zwłaszcza po resekcjach R1.</p> <p>2. <b>Guz nieoperacyjny, stadium zaawansowania miejscowego</b> – możliwe jest zastosowanie: paliatywnej CTH, indukcyjnej CTH z następową CRTH, indukcyjnej CRTH lub leczenia wyłącznie objawowego. Stosuje się następujące schematy chemioterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Gemcytabina (w leczeniu uzupełniającym): 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15.; 6 kursów co 28 dni;</li> <li>Fluorouracyl z LV (w leczeniu uzupełniającym): folinian wapniowy 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.–5.; fluorouracylu 425 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1.–5.; 6 kursów co 28 dni;</li> <li>Gemcytabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> 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;</li> </ol>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje
		<p>d. Gemcytabina z erlotynibem: gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> 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);</p> <p>e. FOLFIRINOX: oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; iryrotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m<sup>2</sup> 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni;</p> <p>f. Oksaliplatyna z fluorouracylem (2. linia): oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup>, dzień 8. i 22.; folinian wapniowy 200 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; FU 2000 mg/m<sup>2</sup> wlew 24-godzinny i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; co 6 tyg.</p> <p>3. <b>Leczenie paliatywne</b> –jego celem jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. <u>Podstawową metodą leczenia paliatywnego jest CTH</u>. Do niedawna standardem była monoterapia GEM, ponadto badano również stosowanie GEM w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną, nie wykazano jednak jednoznacznie ich wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Natomiast dla terapii skojarzonej GEM 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 GEM. 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 GEM) <u>zaleca się rozważenie CTH: FU z oksaliplatyną</u>, jednakże skuteczność takie postępowania nie została ustalona. <b>Leczenie objawowe</b> – u chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurektomii splotu trzewnego.</p>
Kanada	Ontario 2013 i 2011 Ministerstwo zdrowia provincji Ontario	<p><b>Operacyjny rak trzustki</b> (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 GEM. 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><b>Nieoperacyjny miejscowo zaawansowany rak trzustki</b> (uaktualnienie wytycznych z 2004 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 GEM. Monoterapia GEM jest dopuszczalną metodą leczenia. <b>Zastosowanie GEM w zaawansowanym raku trzustki</b> (rekomendacja z 2005 r. zarchiwizowana w 20011 r.) Rekomenduje się podawania GEM u chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka trzustki. Wykazano bowiem poprawę przeżycia w tej populacji chorych.</p> <p><b>Zastosowanie schematu FOLFIRINOX jako I linii leczenia w przerzutowym raku trzustki</b> (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 &lt;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 <b>radikalna operacja</b>, 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 <b>leczenie adiuwantowe</b> stosuje się: - 6-cio mies. CTH GEM 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> <p><b>Neoadiuwantowa CTH lub CRTH:</b> - 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</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje
		<p>dowodów: IV, B];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u chorych z nieoperacyjnym guzem zaleca się podanie GEM (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 30 min) [poziom dowodów I; A].</li> </ul> <p><b>Leczenie choroby przerzutowej (IV stadium):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do niedawna GEM była standardem postępowania [poziom dowodów I;B], nie zaleca się stosowania <b>terapii skojarzonej GEM</b> z innymi cytotoksycznymi lekami (takimi jak: 5-FU, <b>kapecytabiną</b>, <b>irynotekaniem</b>, cis- lub oksaliplatyną), z uwagi na brak znaczącego wpływu na czas przeżycia pacjentów z miejscowo zaawansowaną i przerzutową chorobą nawet w dużych badaniach RCT 3 fazy. <b>Wyniki badań dla terapii skojarzonej GEM z kapecytabiną są niejednoznaczne;</b></li> <li>- schemat <b>FOLFIRINOX</b> może być rozważony do stosowania u chorych ≤ 75 r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1) oraz poziomem bilirubiny ≤ 1,5 GGN (górną granicę normy) (dla tego schematu wykazano poprawę OS u chorych z rakiem trzustki w stadium IV);</li> <li>- możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej GEM z erlotynibem, jednakże leczenie erlotynibem należy kontynuować jedynie w przypadku wystąpienia wysypki skórnej w ciągu pierwszych 8 tyg. leczenia;</li> <li>- <u>II linia</u>: leczenie skojarzone 5-FU z oksaliplatyną może być rozważone jako II linia leczenia, gdy w I linii stosowano GEM w monoterapii, natomiast jeżeli jako I linię leczenia chory otrzymywał CTH w schemacie FOLFIRINOX, po progresji należy rozważyć podawanie GEM jako II linii leczenia.</li> </ul>

\* 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, quasi-randomizowanych 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 04 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących Agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia: *Haute Autorité de Santé (HAS, Francja)*, *Nationaal 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: *sunitynib*, *Sutent*. W jego wyniku nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania sunitynibu ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (gruczolowy nowotwór złośliwy trzustki, niezależnie od jego typu i umiejscowienia). Zidentyfikowano jedynie rekomendacje dotyczące jego stosowania wyłącznie we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Sutent – w tym odnoszące się do nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNEN), jednakże z uwagi na fakt, iż to rozpoznanie jest zakwalifikowane do innego kodu ICD-10, niż C25.8, nie zostały one opisane w niniejszym raporcie.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych kodem ICD-10: C25.8, zgodnym ze zleceniem Ministra Zdrowia. Jedynie wytyczne NCCN 2014 wskazywały, na podstawie jednego badania II fazy, iż SUN potencjalnie mógłby być stosowany jako leczenie podtrzymujące u chorych z nawrotem choroby, po zakończeniu leczenia I fazy. Jednakże w wytycznych tych podkreślono, iż konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, w celu potwierdzenia uzyskanych wyników. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania ocenianej substancji czynnej w jej wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4.



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)<sup>2</sup> sunitynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach dostępności refundacyjnej w programach lekowych:

- „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” [załącznik B.3.];
- „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” [załącznik B.53.];
- „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [załącznik B.10.]

Poziom odpłatności dla pacjenta w programach lekowych to – „bezpłatnie”.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktu leczniczego Sutent, zawierającego ocenianą substancję czynną.

Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktu leczniczego, zawierającego w składzie substancję czynną sunitynib (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56 z dnia 24 czerwca 2014 r)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
<b>Substancja czynna: sunitynib Grupa limitowa: 1079.0, Sunitynib</b>								
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079377	5340,36	5607,38	5607,38	B.3.; B.10.; B.53.	bezpłatne	0
Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079384	10680,72	11214,76	11214,76	B.3.; B.10.; B.53.	bezpłatne	0
Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079391	21361,45	22429,52	22429,52	B.3.; B.10.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy. B.10. – program lekowy leczenie raka nerki (ICD-10 C64), B.53- Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4); B.3.- program lekowy leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48).

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 14.03.2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0266/W/23233/KMA oceniana substancja czynna we wskazaniu: nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki (C25.8) jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę złożonych wniosków i wydanych zgód oraz liczbę pacjentów na chemioterapię niestandardową we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8 w roku 2014, zgodną z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji.

Tabela 16 Liczba złożonych wniosków i wydanych zgód, liczba pacjentów oraz wartość refundacji produktów leczniczych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu C25.8 w roku 2014

Produkt leczniczy	L. pacjentów	L. wniosków	L. zgód	Wartość świadczenia	L. pacjentów żyjących nadal
SUTENT	1	1	1	9 580,20 zł	1
ABRAXANE	2	2	2	19 729,93 zł	2
AFINITOR	6	6	6	97 528,55 zł	6

<sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) (data dostępu: 06.08.2014 r.)



Produkt leczniczy	L. pacjentów	L. wniosków	L. zgód	Wartość świadczenia	L. pacjentów żyjących nadal
GEMCYTABINA	1	1	1	0,00 zł	1
IRINOTECAN	1	1	1	123,88 zł	1
IRINOTECAN ACCORD	6	6	6	1 129,51 zł	6
IRINOTECAN HOSPIRA	1	1	1	400,20 zł	1
IRINOTECAN MEDAC	5	5	5	863,47 zł	5
<b>SUMA</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>129 355,74 zł</b>	<b>23</b>

Według danych otrzymanych w wymienionym powyżej piśmie w I połowie 2014 roku dla sunitynibu wydano jedną zgodę, na leczenie rozpoznania zgodnego z ocenianym kodem ICD-10 (C25.8), na łączoną wartość: 9 580,20 zł, co stanowi 7,41% łącznej kwoty przeznaczonej na finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu: C25.8 w I połowie 2014 roku. W piśmie tym podano, iż pacjent, który otrzymał oceniane świadczenie nadal żyje.

**Komentarz analityków AOTM:** Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu dla sunitynibu przedstawiono jedynie dane z 2014 roku, nie precyzując czy oznacza to, że w poprzednich latach (od 2011 roku) nie składano wniosków o finansowanie podawania sunitynibu we wskazaniu, zgodnym z kodem ICD-10: C25.8, w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Ponadto nie określono liczby mg substancji czynnych, wyliczanych ze zgód, jak również nie podano wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, jak również liczby cykli obejmujących jedną zgodę. Powyższe uniemożliwia określenie kosztu jednego cyklu terapii sunitynibem w ocenianym wskazaniu.

Ponadto w dniu 11 sierpnia 2014 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM drogą elektroniczną dane dotyczące chemioterapii niestandardowej za 1 i 2 kwartał 2014 r. Zgodnie z powyższymi w I kwartale br. wydano jedną zgodę na leczenie nowotworu złośliwego trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki (kod ICD-10: C25.8), zaś wartość tegoż świadczenia, na które wydano zgodę, wynosiła : 28 740,60 zł. Natomiast w II kwartale br. nie złożono wniosków o akceptację finansowania ze środków publicznych sunitynibu w ocenianym wskazaniu.

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

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego świadczeniem alternatywnym do ocenianej technologii medycznej w leczeniu raka gruczołowego trzustki, przekraczającego jej granice, jest chemioterapia gemcytabiną (w monoterapii lub skojarzeniu z cisplatyną), jak również schemat chemioterapii z wykorzystaniem 5-fluorouracylu (5-FU) z kwasem folinowym. Również zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki stosowana jest przede wszystkim gemcytabina w monoterapii oraz niekiedy 5-FU, podawany w skojarzeniu z kwasem folinowym.

Źródło: *Opinia ekspercka dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż*

Na podstawie powyższego można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki – są **gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym**. Substancje czynne gemcytabina, fluorouracyl oraz kwas folinowy które zostały wskazane jako aktualne komparatory, finansowane są 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). Szczegółowe wskazania zostały określone w następujących załącznikach do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56):

- C.28.a. oraz C.28.b dla gemcytabiny,
- C.26. dla fluorouracylu,
- C.0.01 dla kwasu folinowego.

Poziom odpłatności dla pacjenta dla leków finansowanych w ramach chemioterapii – bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancje czynne: gemcytabina, 5-fluorouracyl oraz kwas folinowy.

## GEMCYTABINA

Tabela 17. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną gemcytabina (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56 z dnia 24 czerwca 2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDŚ
<b>Grupa limitowa: 1020.0, Gemcitabinum</b>								
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	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	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224	69,12	72,58	72,58	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143	135	141,75	141,75	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990765577	18,36	19,28	19,28	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584	70,2	73,71	73,71	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868	124,2	130,41	130,41	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	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	C.28.a.	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	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	140,4	147,42	147,42	C.28.a.	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	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy. C28.a C28b - lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany.

## FLUOROURACYL

Tabela 18. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną fluorouracyl (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56 z dnia 24 czerwca 2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDŚ
<b>Grupa limitowa: 1018.0, Fluorouracilum</b>								
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990450633	14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	5909990450657	18,21	19,12	19,12	C.26.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDŚ
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	3,53	3,71	3,71	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	7,34	7,71	7,71	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	14,15	14,86	14,86	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	70,25	73,76	73,76	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990900961	34,56	36,29	36,29	C.26.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy. C.26. – lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany

## KWAS FOLINOWY

Tabela 19. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną kwas folinowy (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56 z dnia 24 czerwca 2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDŚ
<b>Grupa limitowa 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego</b>								
Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990648818	56,16	58,97	58,97	C.0.01.	bezpłatne	0
Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 9 ml	5909990648825	126,36	132,68	132,68	C.0.01.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy. C0.01.- lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany

## 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: 18.07.2014 r.): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano specyficzną dla opracowań wtórnych bazę *Centre for Reviews and Dissemination*. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianej technologii medycznej (sunitinib, Sutent, SU 11248, SU-11248, SU11248, SU 011248, SU-011248, SU011248) oraz analizowanego wskazania (Pancreat\* AND (Neoplasm\* OR cancer\* OR carcinoma\* OR tumor\*)).

Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Szczegółowe strategie wyszukiwania zamieszczono jako *Rozdział 9* do niniejszego raportu. W rozdziale tym jako załącznik do niniejszej analizy przedstawiono również schemat PRISMA, przedstawiający etapy selekcji abstraktów oraz pełnych tekstów oraz powody wykluczenia publikacji na etapie analizy pełnych tekstów.

Dodatkowo w trakcie selekcji pełnych tekstów publikacji, przeszukano ich referencje w celu odnalezienia innych publikacji, które mogłyby uzupełnić niniejszą analizę kliniczną.

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

Tabela 20. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	<p>Pacjenci z rozpoznaniem nowotworu złośliwego trzustki.</p> <p><b>Komentarz analityka AOTM:</b> wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy następujących rozpoznań wg kodu ICD-10: C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionego kodu ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono szerokie 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, a jeżeli nawet taka informacja została zawarta jedynie w charakterystyce populacji, zaś wyniki były podawane łącznie (niezależnie od lokalizacji guza w trzustce). 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.</p>	<p>Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia, w tym: rozpoznanie nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNEN).</p> <p><b>Komentarz analityka AOTM:</b> Wykluczano badania przeprowadzone w populacji chorych na pNEN, (kod ICD-10: C25.4). Powyższe kryterium wykluczenia zostało przyjęte z uwagi na fakt, iż stosowanie sunitynibu u chorych na wysoko zróżnicowanego NEN trzustki jest obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynego trzustki (ICD-10 C25.4)”.</p>
Interwencja	sunitynib (Sutent)	Inna niż oceniana substancja czynna, wymieniona w kryteriach włączenia.
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	Przeglądy systematyczne, metaanalizy badań RCT, randomizowane badania klinicznej III fazy, a w przypadku ich braku badania II fazy (jeżeli analizowano w nich punkty końcowe dotyczące przeżycia, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie i profilu bezpieczeństwa). Ponadto, jeżeli dla danej substancji w konkretnym schemacie czy monoterapii oraz linii leczenia nie zidentyfikowano powyższych badań, wówczas do analizy klinicznej włączano	Inne typy badań niż wymienione w kryteriach włączenia. Wykluczano również badania I fazy, badania obserwacyjne, badania kliniczne jednoramienne, serie przypadków – w przypadku odnalezienia badań o wyższej wiarygodności oraz opisy przypadków, badania dawki oraz interakcji pomiędzy lekami, przeglądy niesystematyczne, publikacje opisowe i pogładowe.

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
	również badania o niższej wiarygodności – tj. badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne, w tym badania jednoramienne oraz serie przypadków.	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach: angielskim, polskim;</li> <li>• badania na ludziach;</li> <li>• publikacje dla których były dostępne abstrakty oraz pełne teksty.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia;</li> <li>• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych.</li> </ul>

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dla **sunitynibu** odnaleziono i włączono do analizy klinicznej:

- 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanej molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (*Zagouri 2013*), opisano w nim jednoramienne badanie II fazy *O'Reilly 2010*, w którym oceniano zastosowanie SUN w II linii leczenia, chorych na progresywnego przerzutowego gruczolakoraka trzustki, u których w I linii terapii była stosowania CTH oparta na GEM;
- 1 badanie randomizowane II fazy, które badało skuteczność i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej sunitynibem względem braku dalszego leczenia u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki (*Reni 2013*).
- Ponadto opisano również, przedstawione w publikacji *Sarris 2013*, wyniki badania *Richly 2013*, które zostały zaprezentowane na corocznym spotkaniu ASCO, które odbyło się w 2013 r. Badanie to dotyczy zastosowania terapii skojarzonej: gemcytabina + sunitynib vs gemcytabina w monoterapii, jako I linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki.

#### Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- Nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania sunitynibu w leczeniu raków gruczolowych trzustki, niezależnie od linii leczenia;
- 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, zaś wyniki były raportowane łącznie, nie uwzględniając umiejscowienia guza. Ze względu na powyższe nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;
- Badanie *Reni 2013* zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji, co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków;
- Wyniki badania *Richly 2013* nie zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki zawarte w abstrakcie i posterze konferencyjnym, co stanowi zanczące ograniczenie ich wiarygodności.

#### Ograniczenia analizy:

- Wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy następujących rozpoznań wg kodu ICD-10: C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionego kodu ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono szerokie 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, a jeżeli nawet taka informacja została zawarta jedynie w charakterystyce populacji, zaś wyniki były podawane łącznie (niezależnie od lokalizacji guza w trzustce). 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.
- Uwzględniono jedynie publikacje w języku polskim i angielskim. Ponadto pierwotnie ograniczono również wyszukiwanie ze względu na typ badania do przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz oraz badań RCT. Badania o niższej wiarygodności były włączane w przypadku nie zidentyfikowania powyższych typów publikacji.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 1 osobę, bez krzyżowej weryfikacji z przeglądem wykonanym przez 2 analityka. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.



## 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

Tabela 21. Przegląd systematyczny włączony do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Zagouri 2013</b>	Przegląd systematyczny przeprowadzony zgodnie z wytycznymi <i>The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA) Wykonano wyszukiwanie w bazie MEDLINE, z datą odcięcia: 30 listopada 2011 r. Ponadto sprawdzono referencje wszystkich odnalezionych opracowań wtórnych oraz artykułów w celu zidentyfikowania wszystkich potencjalnych abstraktów konferencyjnych. Wyszukiwanie, przegląd oraz ekstrakcję wyników z badań wykonało dwóch niezależnych analityków. Jeżeli zidentyfikowano wiele publikacji z jednego badania, wówczas włączano badanie, przeprowadzone na większej grupie chorych, chyba że wyniki w poszczególnych publikacjach się wykluczały.	Włączano badania spełniające następujące kryteria:  <b>Populacja:</b> nieoperacyjny, przerzutowy rak trzustki; <b>Interwencja:</b> leki celowane molekularnie; <b>Punkty końcowe:</b> punkty końcowe dla skuteczności (odsetek całkowitych odpowiedzi – RR [%], częściowa odpowiedź – PR [%], przeżycie całkowite – OS [mies.], czas do progresji [mies.], czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS [mies.], odsetek obiektywnych odpowiedzi – ORR [%]) i bezpieczeństwa (komplikacje); <b>Inne:</b> publikacje w języku: angielskim, francuskim i niemieckim.	Ostatecznie włączono 112 publikacji, w tym 2 dotyczące zastosowania sunitynibu u chorych z przerzutowym nowotworem trzustki: <ul style="list-style-type: none"><li><b>dla sunitynibu:</b> w obu badaniach włączono łącznie 95 pacjentów, jedno z nich było badaniem I fazy, w którym określano maksymalną tolerowaną dawkę sunitynibu w połączeniu z kapecytabiną (CAP) u chorych z guzami litymi (<i>Sweeney 2010</i>), zaś drugie badaniem II fazy, badającym skuteczność stosowania sunitynibu jako II linii leczenia chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki (77 chorych) (<i>O'Reilly 2010</i>).</li></ul> <u>Wyniki i wnioski:</u> <b>Sunitynib (SUN):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>badanie <i>Sweeney 2010</i> (SUN+CAP, N=18): u 9 chorych wystąpiła potwierdzona odpowiedź częściowa;</li><li>badanie <i>O'Reilly 2010</i> (SUN, N=77): mediana OS=3,68 mies. (95%CI: 3,06-4,24), mediana PFS=1,31 mies. (95%CI: 1,25-1,38), ponadto u jednego pacjenta wystąpiła odpowiedź częściowa (1,4%), oraz u 15 chorych (20,3%) nastąpiła stabilizacja choroby. Zaobserwowano następujące objawy toksyczności w 3-5 stopniu nasilenia: toksyczność hematologiczna (21,7%), niehematologiczna toksyczność 3-ego stopnia: zmęczenie (17,6%), krwawienia (6,8%), nadciśnienie (4%), zakrzepowa mikroangiopatia/ niewydolność nerek, zakrzepica (po 2,7%), toksyczność w stopniu 5 (2,7%): perforacje przewodu pokarmowego i ostra niewydolność oddechowa.</li></ul> <b>Sunitynib w badaniu II fazy wykazał się minimalną aktywnością oraz umiarkowaną toksycznością w II linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki.</b>

### 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

#### 6.1.2.2.1. Rak gruczołowy trzustki

Tabela 22. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej w rozpoznaniu gruczolaka trzustki

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
<b>Reni 2013</b> (PACT-12)	<p>SUN: N=28 (do pierwotnej analizy włączono 27 chorych)#, Kontrolna (OBS): N=28</p> <p>w tym: mediana wieku: SUN: 61 lat (zakres:42-75), OBS: 65lat (zakres 32-73), stan sprawności (KPS): 90-100 (odpowiednio): 26(96%) i 26 (93%), 70-80: 1 (4%) i 2 (7%); wcześniejsza CTH: GEM: 2(7%) i 3 (11%), skojarzona: 25 (93%) i 25 (89%); Wcześniejsza odpowiedź: choroba stabilna: 16 (59%) i 16 (58%); częściowa odpowiedź: 11 (41%) i 12 (42%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 18r.ż;</li> <li>stan sprawności wg skali Karnofsky'ego (KPS) &gt;50%;</li> <li>patologicznie potwierdzony przerzutowy gruczolak rak trzustki;</li> <li>brak progresji choroby w czasie 6 mies. po I linii CTH, stwierdzony na podstawie: 2 kolejnych CT lub rezonansów magnetycznych, wykonanych w odstępie 6 tyg. oraz normalnym poziomem lub brakiem podwyższenia poziomu antygenu węglowodanowego 19-9 (CA19-9) &gt; 20% w czasie ostatniego miesiąca;</li> <li>czas od zakończenia wcześniejszej CTH powyżej 3tyg., lecz poniżej 8tyg. (&gt;1tyg. w przypadku, gdy podawany był ciągły wlew 5-FU lub CAP);</li> <li>odpowiednia funkcja: szpiku kostnego (liczba granulocytów&gt; 1500/μL, liczba płytek krwi&gt;100 000/μL; stężenie hemoglobiny &gt;10g/dl); wątroby (całkowita bilirubina &lt;1,5mg/dl, poziom transaminaz&lt;3XGGN); nerek (stężenie kreatyniny&lt;1,5mg/dl),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Otrzymywanie wcześniejszej adiuwantowej terapii oraz więcej niż jednej linii CTH w celu leczenia choroby przerzutowej;</li> <li>Wcześniejsze leczenie lekami przeciwzakrzepowymi;</li> <li>wcześniejsze, bądź równoczesne nowotwory innych narządów, za wyjątkiem usuniętego operacyjnie nowotworu szyjki macicy <i>in situ</i>, raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry oraz innych nowotworów, nie dających oznak choroby przez co najmniej 5 lat;</li> <li>niezdolność do przyjmowania doustnych leków;</li> <li>przerzuty choroby do żołądka, dwunastnicy lub jelit;</li> <li>poważna operacja w ciągu ostatnich 30 dni;</li> <li>klinicznie znaczące choroby sercowo-naczyniowe;</li> <li>wcześnie istniejące niekontrolowane nadciśnienie;</li> <li>wydłużenie odcinak QT;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>zażywanie leków o potencjalnym antyarytmicznym działaniu lub leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej;</li> <li>przyjmowanie leków, będących inhibitorami cytochromu CYP3A4, w przebiegu ostatnich 7 dni lub w chwili rekrutacji do</li> </ul>	<p>Sunitynib (SUN) 37,5 mg/d p.o. przez 28 dni w 4-tyg. cyklach.</p> <p>Leczenie przerywano w przypadku: progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, decyzji lekarza, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, po leczeniu trwającym max. 6 mies.</p> <p>Modyfikacje dawki były dozwolone w zależności od objawów toksyczności w 1 dniu leczenia.</p> <p>W przypadku toksyczności &gt;2 stopnia wstrzymano podawania SUN do chwili zmniejszenia się nasilenia toksyczności do &lt;2 stopnia. Jeżeli nie uzyskano zmniejszenia się nasilenia toksyczności w przebiegu 3 tyg. leczenie SUN było przerywane.</p> <p>W przypadku toksyczności w stopniu 4 lub nawracającej toksyczności w stopniu 3, podawano SUN w dawce 25mg/d w chwili, gdy uzyskano kontrolę nad objawami toksyczności u tego chorego.</p> <p>Mediana czasu leczenia SUN: 91 dni (zakres: 7-186)</p>	<p>Grupa chorych poddana jedynie obserwacji (OBS).</p>	<p>RCT, wielośrodkowe, otwarte, II fazy.</p> <p>Randomizację przeprowadziła niezależna organizacja prowadząca badanie (CRO), za pomocą wcześniej wygenerowanej, przy użyciu programu komputerowego z uwzględnieniem 4 bloków, listy. Wykonano stratyfikację ze względu na: schemat wcześniejszej CTH (monoterapia vs. CHT skojarzona), KPS (&gt;80 vs. &lt;90).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: 6-mies. PFS (mierzone dla populacji ITT);</li> <li>II rzędowy PK: OS, PFS, odsetek odpowiedzi, bezpieczeństwo</li> </ul>



Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
		układu krzepnięcia (czas protrombinowy oraz czas częściowej tromboplastyny <1,5ULN); funkcja tarczycy.	badania; <ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie leków, indukujących cytochrom CYP3A4, w przebiegu ostatnich 12 dni lub w chwili rekrutacji do badania;</li> <li>równoczesne leczenie innymi lekami eksperymentalnymi.</li> </ul>				

# w badaniu *Reni 2013* do grupy chorych leczonych SUN, włączono pierwotnie 28 pacjentów, jednakże jeden z nich został wykluczony z badania ze względu na stwierdzenie przerzutowego raka nerki, dlatego też do ostatecznej analizy skuteczności włączono 27 pacjentów, otrzymujących terapię podtrzymującą SUN.

## Wyniki badania Reni 2013

Tabela 23. Wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy, włączonego do analizy dla sunitynibu (SUN vs. OBS)

Punkty końcowe		Reni 2013		
		Interwencja (SUN) N=27	Komparator (OBS) N=28	Wynik analizy
PFS	6-mies. PFS, [%] (zakres, 95%CI)	22,2% (6-27; 95% CI: 6,2–38,2)	3,6% (1-28; 95% CI: 0–10,6)	bd
	Mediana [mies.] (rozstęp kwartylny)	3,2 (2,1–5,1)	2,0 (1,8–3,2)	HR=0,51 (95% CI: 0,29–0,89), P < 0,01
RR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), [%]	0	0	bd
	Choroba stabilna (SD), n(%)	14 (51,9%)	6 (21,4%)	p=0,02
OS	Mediana [mies.] (rozstęp kwartylny)	10,6 (6,2–18,9)	9,2 (5,9–16,3)	HR=0,71 (95%CI: 0,40–1,26), P = 0,11
	1-roczone OS [%] (95%CI)	40,7 (20,8–60,5)	35,7 (17,5–53,9)	bd
	2-letnie OS [%] (95%CI)	22,9 (5,8–40,0)	7,1 (0–16,8)	bd

RR – (ang. *Response rate*) odsetek odpowiedzi na leczenie, OS - przeżycie całkowite, PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby

W badaniu *Reni 2013* analizę skuteczności wykonano w populacji ITT chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki. Ponadto ostateczną analizę dla I rzędowego punktu końcowego wykonano w chwili, gdy wszyscy pacjenci mieli progresję choroby, zaś analizę przeżycia całkowitego wykonano w momencie zgonu 47 pacjentów. Wykazano w nich, iż **6-mies. PFS w grupie chorych leczonych SUN osiągnęło 22,2% (95%CI: 6,2-38,2) względem 3,6% (95%CI: 0-10,6) w grupie kontrolnej, p<0,01 (co wskazywało na istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami)**. Osiągnięto więc założony próg 6 chorych, którzy osiągnęli 6-cio miesięczny PFS, dla których terapia podtrzymująca SUN okazała się być obiecującym schematem leczenia przerzutowego raka trzustki. Ponadto w grupie chorych leczonych SUN względem grupy kontrolnej **osiągnięto istotnie statystycznie dłuższą medianę PFS, odpowiednio: 3,2 mies. (rozstęp kwartylny: 2,1-5,1) vs. 2,0 mies. (rozstęp kwartylny: 1,8-3,2)** – wartość HR= 0,51 (95%CI: 0,29–0,89), p<0,01. Dodatkowo wśród chorych, otrzymujących terapię podtrzymującą SUN, więcej chorych osiągnęło 2-letnie przeżycie całkowite, względem pacjentów zrandomizowanych do grupy kontrolnej: 22,9% (95%CI: 5,6-40,0) vs. 7,1% (95%CI: 0-16,8). W tej grupie zaobserwowano również większy odsetek chorych, u których wystąpiła stabilizacja choroby (SUN: 51,9% vs. OBS: 21,4%, p=0,02).

Na podstawie powyższych wyników autorzy badania uznali, iż terapia podtrzymująca sunitynibem, stosowana u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki, jest obiecującą metodą prowadzenia kolejnych linii leczenia u tych pacjentów i powinna być obiektem dalszych badań.

## Wyniki badania Richly 2013

Ze względu na nieodnalezienie innych badań ani przeglądów systematycznych, które przedstawiałyby wyniki, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sunitynibu stosowanego w I linii leczenia gruczolakoraka trzustki, w niniejszej analizie klinicznej zdecydowano się na opisanie badania, którego wyniki w chwili wykonania wyszukiwania były dostępne jedynie w postaci abstraktu i plakatu konferencyjnego, przedstawionego na spotkaniu ASCO w 2013 roku (*Richly 2013*). Dane dotyczące tegoż badania zostały zaczerpnięte z opracowania wtórnego *Sarris 2013*, które przedstawia najnowsze doniesienia oraz przyszłe perspektywy w terapii gruczolakoraka trzustki, przedstawione na corocznym spotkaniu ASCO w 2013 r. Dodatkowo skonfrontowano je z wynikami przedstawionymi w samym posterze konferencyjnym (*Richly 2013*).

Badanie *Richly 2013* jest prospektywnym, randomizowanym badaniem II fazy, badającym skuteczność i bezpieczeństwo podawania terapii skojarzonej: gemcytabina+ sunitynib (SUNGEM) względem gemcytabiny w monoterapii, jako I linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki (raka gruczolowego z nabłonka przewodów trzustkowych – ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma* – PDAC). Włączono do niego 106 chorych, z czego do grupy SUNGEM zrandomizowano 52 chorych a do grupy GEM: 54 pacjentów. Sunitynib był podawany doustnie w dawce: 50 mg/dobę przez 2 tyg., po których następował 1 tydzień przerwy, zaś gemcytabina była podawana dożylnie w obu grupach w dawce: 1 000 mg/m<sup>2</sup>/dobę, przy czym grupie SUNGEM była ona podawana w dniu 1 i 8 cyklu, zaś w ramieniu GEM w dniach: 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu. I rzędowym PK był PFS, zaś II rzędowymi PK: czas do progresji, OS, ORR (odsetek całkowitych odpowiedzi) oraz toksyczność.

W powyższym badaniu nie wykazano znaczącej statystycznie poprawy PFS w grupie chorych leczonych SUNGEM względem grupy kontrolnej (GEM). Mediana PFS wyniosła odpowiednio: 11,6 tyg. (95%CI: 7,0; 18,0) vs. 13,3 tyg. (95%CI: 10,4; 18,1), p=0,74, zaś mediana OS: 30,4 tyg. (95%CI: 18,1; 37,6) vs. 36,7 tyg. (95%CI: 20,6; 49,0), p=0,44, a mediana czasu do progresji: 18,0 tyg. (95%CI: 11,3; 19,3) vs. 14,0 tyg.

(95%CI: 12,4; 22,3), p=0,60. Odsetek 6-mies. PFS wyniósł odpowiednio w każdej z grup (SUNGEM vs. GEM): 25,0% vs. 26,8%, zaś ORR odpowiednio: 7,1% vs. 6,6%. Autorzy tegoż badania stwierdzili, iż stosowanie terapii skojarzonej SUNGEM względem GEM w monoterapii wykazało jedynie minimalną skuteczność. Ponadto pomimo stosowania GEM w ramieniu SUNGEM w mniejszej tygodniowej dawce (667 mg/m<sup>2</sup>/tydz.) względem dawki GEM podawanej w monoterapii (750 mg/m<sup>2</sup>/tydz.) w grupie badanej częściej obserwowano neutropenię (różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie).

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

**Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Sutent (sunitynib)** – data ostatniej aktualizacji 11.04.2014 r.

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz mózgowy) – niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u co najmniej 20% pacjentów w badaniach rejestracyjnych, we wskazaniach: rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*, RCC), nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GIST) i pNET) były natomiast: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa. Stwierdzono, iż nasilenie powyższych objawów toksyczności może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Ponadto do najczęściej występujących działań niepożądanych należą również zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Stwierdzono również, iż podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy.

Wśród prowadzących do zgonu zdarzeń niepożądanych, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, znalazły się: niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnowej, rhabdomiolizę, epizody mózgowo-naczyniowe, odwodnienie, niewydolność nadnerczy, niewydolność nerek i wątroby, niewydolność układu oddechowego, wysięk opłucnowy, odmę opłucnową, wstrząs, krwotoki (z nosa, guza), powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacje), zaburzenia hematologiczne, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe oraz zaburzenia funkcji trzustki i ciężkie zakażenia.

Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Sutent raportowano następujące działania niepożądane: zakażenia: układu oddechowego, dróg moczowych, skóry, wirusowe, bakteryjne oraz grzybicze, ropień, posocznicę i wstrząs septyczny, jak również nekrotyczne zapalenie powięzi, mikroangiopatia zakrzepową oraz obrzęk naczynioruchowy, zapalenie tarczycy, częstoskurcz typu *torsade de pointes*, zapalenia przelyku, niewydolność i zapalenie wątroby, piodermię zgorzelinową, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, rumień wielopostaciowy, miopatię i rhabdomiolizę oraz martwicę kości szczęki i/lub żuchwy.

### Działania niepożądane w badaniach klinicznych

W badaniu *Reni 2013* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy badanej – w której podawaniu sunitynib (SUN), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku. Najczęściej raportowanymi w grupie SUN objawami toksyczności w dowolnym stopniu nasilenia były: małopłytkowość, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zmęczenie (po 27%), zespół ręka-stopa (23%), neutropenia (19%) oraz wymioty (15%), zaś w 3-4 stopniu ciężkości były: małopłytkowość, neutropenia oraz zespół ręka-stopa (12%) oraz biegunka (8%). W badaniu tym nie wystąpiły natomiast: zdarzenia niepożądane w 5 stopniu nasilenia, krwawienia z przewodu pokarmowego, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna.

W poniższej tabeli przedstawiono raportowane w badaniu *Reni 2013* objawy toksyczności, związane ze stosowaniem sunitynibu, jako II linii leczenia gruczolakoraka trzustki.

Tabela 24. Objawy toksyczności, związanej z leczeniem, obserwowane w badaniu *Reni 2013*

Toksyčność	SUN (N=27)		OBS (N=28)	
	w dowolnym stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)	w dowolnym stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)
Niehematologiczne:				

Toksyeczność	SUN (N=27)		OBS (N=28)	
	w dowolnym stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)	w dowolnym stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)
Zapalenie jamy ustnej	7 (27)	1 (4)	-	-
Nudności	3 (12)	-	1 (3)	-
Wymioty	4 (15)	1 (4)	-	-
Biegunka	7 (27)	2 (8)	1 (3)	-
Zmęczenie	7 (27)	1 (4)	2 (7)	-
Zespół ręka-stopa	6 (23)	3 (12)	-	-
Nadciśnienie	3 (12)	-	-	-
Gorączka	3 (12)	-	1 (3)	-
Wysypka	1 (4)	-	-	-
Ból głowy	1 (4)	-	-	-
Niewydolność nerek	1 (4)	-	-	-
<b>Hematologiczne:</b>				
Neutropenia	5 (19)	3 (12)	-	-
Małopłytkowość	7 (27)	3 (12)	1 (3)	-
Niedokrwistość	1 (4)	1 (4)	-	-

SUN – sunitynib, OBS – grupa kontrolna, w której jedynie obserwowano chorych

Natomiast w badaniu *Richly 2013* (abstrakt konferencyjny), w którym SUN w skojarzeniu z GEM był stosowany w I linii terapii zaawansowanego raka trzustki, wykazano, iż najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (u 53 (50,0%) chorych), nudności (50 (47,2%) chorych) i wymioty (41 (38,7%) chorych). W grupie chorych otrzymujących SUNGEM częściej obserwowano neutropenię (SUNGEM vs GEM: 48,1 vs 27,8%), zaś różnica pomiędzy grupami osiągnęła znamienność statystyczną ( $p=0,045$ ). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem były raportowane u 71,2% chorych w grupie SUNGEM oraz u 53,7% pacjentów z ramienia GEM.

#### 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania sunitynibu, przeszukano strony internetowe następujących organizacji (data wyszukiwania: 05.08.2014 r.):

- 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).

W wyniku powyższego wyszukiwania odnaleziono jeden komunikat EMA z czerwca 2014 r., w którym zawarto informacje, iż w opinii Komitetu naukowego do spraw leków stosowanych u ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) należy zaktualizować sekcję 4.4. *ChPL Sutent* o ostrzeżenie, dotyczące możliwego wystąpienia hipoglikemii przy stosowaniu sunitynibu. Z powyższym może się wiązać konieczność czasowego przerwania leczenia i regularnej kontroli poziomu glukozy we krwi u chorych z cukrzycą, w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Ponadto nie odnaleziono innych komunikatów ani artykułów, które przedstawiałyby dodatkowe informacje, dotyczące bezpieczeństwa stosowania sunitynibu, które nie były nieuwzględnione w aktualnym ChPL *Sutent*.

## 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie sunitynibu z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków gruczołowych trzustki odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej. Podczas przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono, bowiem jedynie 1 badanie jednoramienne, oraz jedno badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu i posteru konferencyjnego, jak również 1 randomizowane badanie II fazy, porównujące sunitynib z brakiem aktywnego leczenia, jako terapii podtrzymującej po zakończeniu I linii leczenia – obserwacją chorych (*Reni 2013*). Należy szczególnie podkreślić, iż badanie to ze względu na małą liczebność populacji (włączono jedynie 55 chorych), uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie o realnej skuteczności sunitynibu, jako terapii podtrzymującej na podstawie uzyskanych w nim wyników oraz obarcza dużą niepewnością istotność statystyczną wykazanych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Zostało to podkreślone w wytycznych NCCN z 2014 roku (wersja 2), w których to wskazano, iż wyniki powyższego badania mogą jedynie sugerować możliwość zastosowania inhibitorów angiogenezy (do których zalicza się sunitynib) w terapii podtrzymującej zaawansowanego raka trzustki.

## 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych dla poszczególnych rozpoznań wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym wskazaniu oraz aktualny koszt jaki ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n.med. Filipczyk-Cisarż finansowanie sunitynibu powinno być ograniczone do leczenia chorych na wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynnego trzustki G1-G2 („nie zależnie od lokalizacji guza”), co jest uzasadnione wydłużeniem czasu wolnego od progresji (PFS) o 6 mies. Powyższe jest zgodne z aktualnym stanem refundacji produktu leczniczego Sutent, zawierającego sunitynib. Jest on bowiem refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)”. Natomiast finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu gruczolakoraków trzustki nie jest uzasadnione.

### 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: Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8

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: Zgodnie z pismem zlecającym przeprowadzenie powyższej oceny z dnia 07.07.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/ wskazanym terminem wydania rekomendacji jest dzień 15 sierpnia 2014 r.

#### **Problem zdrowotny**

##### **Rak gruczołowy trzustki**

##### **Kod ICD-10: C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki).**

W Polsce zapadalność na nowotwór złośliwy trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 5,8/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 4,0/100 000/rok (dane z 2011 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 wielogniskowy.

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 gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).



## Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego świadczeniem alternatywnym do ocenianej technologii medycznej w leczeniu raka gruczołowego trzustki jest chemioterapia gemcytabiną (w monoterapii lub skojarzeniu z cisplatyną). Ponadto w leczeniu nowotworów trzustki może być również stosowany schemat chemioterapii z wykorzystaniem 5-fluorouracylu (5-FU) z kwasem folinowym. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki stosowana była przede wszystkim gemcytabina w monoterapii oraz niekiedy 5-FU, podawany w skojarzeniu z kwasem folinowym.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki – są gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym

## Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2014 r.): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano specyficzną dla opracowań wtórnych bazę *Centre for Reviews and Dissemination*. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianej technologii medycznej (sunitinib, Sutent, SU 11248, SU-11248, SU11248, SU 011248, SU-011248, SU011248) oraz analizowanego wskazania (Pancreat\* AND (Neoplasm\* OR cancer\* OR carcinoma\* OR tumor\*)).

Dodatkowo w trakcie selekcji pełnych tekstów publikacji, przeszukano ich referencje w celu odnalezienia innych publikacji, które mogłyby uzupełnić niniejszą analizę kliniczną.

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dla **sunitynibu** odnaleziono i włączono do analizy klinicznej: 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanej molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (*Zagouri 2013*), opisano w nim jednoramienne badanie II fazy *O'Reilly 2010*, w którym oceniano zastosowanie SUN w II linii leczenia, chorych na progresywnego przerzutowego gruczolakoraka trzustki, u których w I linii terapii była stosowana CTH oparta na GEM, jak również 1 badanie randomizowane II fazy, które badało skuteczność i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej sunitynibem względem braku dalszego leczenia u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki (*Reni 2013*). Ponadto opisano również, przedstawione w publikacji *Sarris 2013*, wyniki badania *Richly 2013*, które zostały zaprezentowane na corocznym spotkaniu ASCO, które odbyło się w 2013 r. Badanie to dotyczy zastosowania terapii skojarzonej: gemcytabina + sunitynib vs gemcytabina w monoterapii, jako I linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki.

## Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- Nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania sunitynibu w leczeniu raków gruczołowych trzustki, niezależnie od linii leczenia;
- 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, zaś wyniki były raportowane łącznie, nie uwzględniając umiejscowienia guza. Ze względu na powyższe nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;
- Badanie *Reni 2013* zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji, co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzna uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków;
- Wyniki badania *Richly 2013* nie zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki zawarte w abstrakcie i posterze konferencyjnym, co stanowi zanczące ograniczenie ich wiarygodności.

## Ograniczenia analizy:

- Wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy następujących rozpoznań wg kodu ICD-10: C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionego kodu ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono szerokie 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, a jeżeli nawet taka informacja została zawarta jedynie w charakterystyce populacji, zaś wyniki były podawane łącznie (niezależnie od lokalizacji guza

w trzustce). 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.

- Uwzględniono jedynie publikacje w języku polskim i angielskim. Ponadto pierwotnie ograniczono również wyszukiwanie ze względu na typ badania do przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz oraz badań RCT. Badania o niższej wiarygodności były włączane w przypadku nie zidentyfikowania powyższych typów publikacji.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 1 osobę, bez krzyżowej weryfikacji z przeglądem wykonanym przez 2 analityka. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

### Podsumowanie skuteczności klinicznej

Zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego *Zagouri 2013: sunitynib (SUN) w badaniu II fazy wykazał się minimalną aktywnością oraz umiarkowaną toksycznością w II linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki*. Również zgodnie z wynikami badania II fazy, przedstawionymi na spotkaniu ASCO w 2013 r. (publikacja *Sarris 2013 – abstrakt Richly 2013*) zastosowanie terapii skojarzonej gemcytabina z sunitynibem (SUNGEM) w porównaniu do podawania gemcytabiny (GEM) w monoterapii wykazało jedynie minimalną skuteczność (brak istotnej statystycznie poprawy mediany PFS oraz OS: dla porównania SUNGEM vs. GEM, wyniosły one odpowiednio: 11,6 tyg. vs. 13,3 tyg.,  $p=0,74$  oraz 30,4 tyg. vs. 36,7 tyg.,  $p=0,44$ ). Natomiast na podstawie badania RCT II fazy (*Ren 2013*), w którym porównywano zastosowanie SUN jako terapii podtrzymującej względem grupy, poddanej jedynie obserwacji, w leczeniu przerzutowego raka trzustki, wykazano, że: **6-mies. PFS w grupie chorych leczonych SUN osiągnęło 22,2% (95%CI: 6,2-38,2) względem 3,6% (95%CI: 0-10,6) pacjentów w grupie kontrolnej,  $p<0,01$ , zaś 2-letni OS osiągnęło odpowiednio: 22,9% (95%CI: 5,6-40,0) vs. 7,1% (95%CI: 0-16,8)**. Ponadto również w grupie chorych leczonych SUN względem grupy kontrolnej wykazano istotnie statystycznie dłuższą medianę PFS, odpowiednio: 3,2 mies. (rozstęp kwartylny: 2,1-5,1) vs. 2,0 mies. (rozstęp kwartylny: 1,8-3,2) – wartość HR= 0,51 (95%CI: 0,29–0,89),  $p<0,01$ . Na podstawie powyższych wyników autorzy badania uznali, iż **terapia podtrzymująca sunitynibem, stosowana u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki, jest obiecującą metodą prowadzenia dalszego leczenia u tych pacjentów**.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z treścią *ChPL Sutent najczęściej występującymi ADR* są: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniopodeszwowa, zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Ponadto stwierdzono, iż podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Natomiast do najbardziej ciężkich ADR sunitynibu zaliczono: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz mózgowy).

Na podstawie wyników badania *Ren 2013*, które porównywało chorych zrandomizowanych do grupy leczonej SUN względem grupy pacjentów poddanej jedynie obserwacji, wykazano, iż najczęściej występującymi objawami toksyczności (w dowolnym stopniu nasilenia) były: małopłytkowość, zapalenia jamy ustnej, biegunka, zmęczenie (po 27%), zespół ręka-stopa (23%), neutropenia (19%) oraz wymioty (15%), zaś w 3-4 stopniu ciężkości były to: małopłytkowość, neutropenia oraz zespół ręka-stopa (po 12%), jak również biegunka (8%).

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych kodem ICD-10: C25.8, zgodnym ze zleceniem Ministra Zdrowia. Jedynie wytyczne NCCN wskazywały, na podstawie jednego badania II fazy, iż SUN potencjalnie mógłby być stosowany jako leczenie podtrzymujące u chorych z nawrotem choroby, po zakończeniu leczenia I fazy. Jednakże w wytycznych tych podkreślono, iż konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, w celu potwierdzenia uzyskanych wyników. Wszystkie inne zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania ocenianej substancji czynnej w jej wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4.

---

### Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) sunitynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach dostępności refundacyjnej w programach lekowych:

- „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” [załącznik B.3.];
- „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” [załącznik B.53.];
- „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [załącznik B.10.]

Poziom odpłatności dla pacjenta w programach lekowych to – „bezpłatnie”.

## 8. Piśmiennictwo

- ChPL 5-Fluorouracil –Ebewe** ChPL 5-Fluorouracil–Ebewe, <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (data dostępu: 06.08.2014)
- ChPL Gemzar** ChPL Gemzar (data ostatniej zmiany ChPL: 06.2013 r.), <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (data dostępu: 13.02.2014)
- ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA** ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA (data ostatniej zmiany ChPL: 17.05.2010 r.), <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (data dostępu: 13.02.2014)
- ChPL Sutent** ChPL Sutent (ostatnia aktualizacja 11.04.2014 r.), [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human\\_med\\_001069.jsp&id=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human_med_001069.jsp&id=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 06.08.2014 r.)
- ESMO ESDO 2012** T. Seufferlein<sup>1</sup>, J.B. Bachet<sup>2</sup>, E. Van Cutsem<sup>3</sup> & P. Rougier<sup>4</sup>, 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
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pancreatic Adenocarcinoma, v. 2.2014, NCCN.org National Cancer Institute: Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®); <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional/page5/AllPages/Print> (data dostępu: 06.08.2014 r.)
- NCI 2013** Obwieszczenie ministra zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56> (data dostępu: 06.08.2014)
- 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, Bouttelle 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
- PUO 2013** Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
- Reni 2013** Michele Reni, Stefano Cereda, Michele Milella, Anna Novarino, Alessandro Passardi, Andrea Mambri, Giuseppe Di Lucca, Giuseppe Aprile, Carmen Belli, Marco Danova, Francesca Bergamo, Enrico Franceschi, Clara Fugazza, Domenica Ceraulo, Eugenio Villa: Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial; European Journal of Cancer (2013) 49, 3609–3615
- Richly 2013** H. Richly, L. Maute, G. Heil, J. Rüssel, E. Jäger, D. Köberle, S. Fuxius, K. Weigand-Köhler, W.E. Aulitzky, K.B. Wörmann, G. Hartung, B. Moritz, I. Burkholder, M.E. Scheulen, L. Bergmann: Prospective randomized phase II trial with gemcitabine versus gemcitabine plus sunitinib in advanced pancreatic cancer: A study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4035)
- Sarris 2013** Evangelos G Sarris, Kostas N Syrigos, Muhammad Wasif Saif; Novel Agents and Future Prospects in the Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma Highlights from the "2013 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; May 30 - June 4, 2013; JOP. J Pancreas (Online) 2013 July 10; 14(4):395-400.
- Szczeklik 2012** Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2012 r. , Wydawca: Medycyna Praktyczna
- Zagouri 2013** Zagouri, Filipits, Bartsch: Molecularly targeted therapies in metastatic pancreatic cancer: A systematic review, Pancreas 2013;42(5):760-773

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.

Tabela 25 Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed) (data wyszukiwania: 18.07.2014 r.)

Search	Query	Items found
#48	Search (((((Pancreat*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]))) OR "Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) AND ("sunitinib" [Supplementary Concept]) OR (((((((sunitinib[Title/Abstract]) OR Sutent[Title/Abstract]) OR SU 11248[Title/Abstract]) OR SU-11248[Title/Abstract]) OR SU11248[Title/Abstract]) OR SU 011248[Title/Abstract]) OR SU-011248[Title/Abstract]) OR SU011248[Title/Abstract]))	214
#47	Search (((Pancreat*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]))) OR "Pancreatic Neoplasms"[Mesh]	73599
#46	Search (Pancreat*[Title/Abstract]) AND (((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]))	50744
#45	Search (((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]	2005985
#44	Search Pancreat*[Title/Abstract]	174272
#42	Search "Pancreatic Neoplasms"[Mesh]	54618
#39	Search ("sunitinib" [Supplementary Concept]) OR (((((((sunitinib[Title/Abstract]) OR Sutent[Title/Abstract]) OR SU 11248[Title/Abstract]) OR SU-11248[Title/Abstract]) OR SU11248[Title/Abstract]) OR SU 011248[Title/Abstract]) OR SU-011248[Title/Abstract]) OR SU011248[Title/Abstract]	3399
#38	Search (((((((sunitinib[Title/Abstract]) OR Sutent[Title/Abstract]) OR SU 11248[Title/Abstract]) OR SU-11248[Title/Abstract]) OR SU11248[Title/Abstract]) OR SU 011248[Title/Abstract]) OR SU-011248[Title/Abstract]) OR SU011248[Title/Abstract]	3080
#37	Search "sunitinib" [Supplementary Concept]	1970

Tabela 26 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid) (data wyszukiwania: 18.07.2014 r.)

#	Searches	Results
1	exp sunitinib/	13153
2	sunitinib.ti,ab,kw.	5780
3	Sutent.ti,ab,kw.	242
4	SU 11248.ti,ab,kw.	30
5	SU11248.ti,ab,kw.	162
6	"SU 011248".ti,ab,kw.	3
7	SU011248.ti,ab,kw.	14
8	pha 2909040ad.ti,ab,kw.	0
9	pha2909040ad.ti,ab,kw.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	13461
11	exp pancreas tumor/	76316
12	exp pancreas/	44936
13	"pancrea*".ti,ab,kw.	205405
14	12 or 13	211090
15	"Tumor*".ti,ab,kw.	1051047
16	"cancer*".ti,ab,kw.	1316762
17	"carcinoma*".ti,ab,kw.	497975
18	"neoplasm*".ti,ab,kw.	154557
19	15 or 16 or 17 or 18	2118361
20	14 and 19	76504
21	11 or 20	100737
22	10 and 21	1364
23	exp "systematic review"/	76967

we wskazaniu: nowotwór złośliwy trzustki (C25.8)

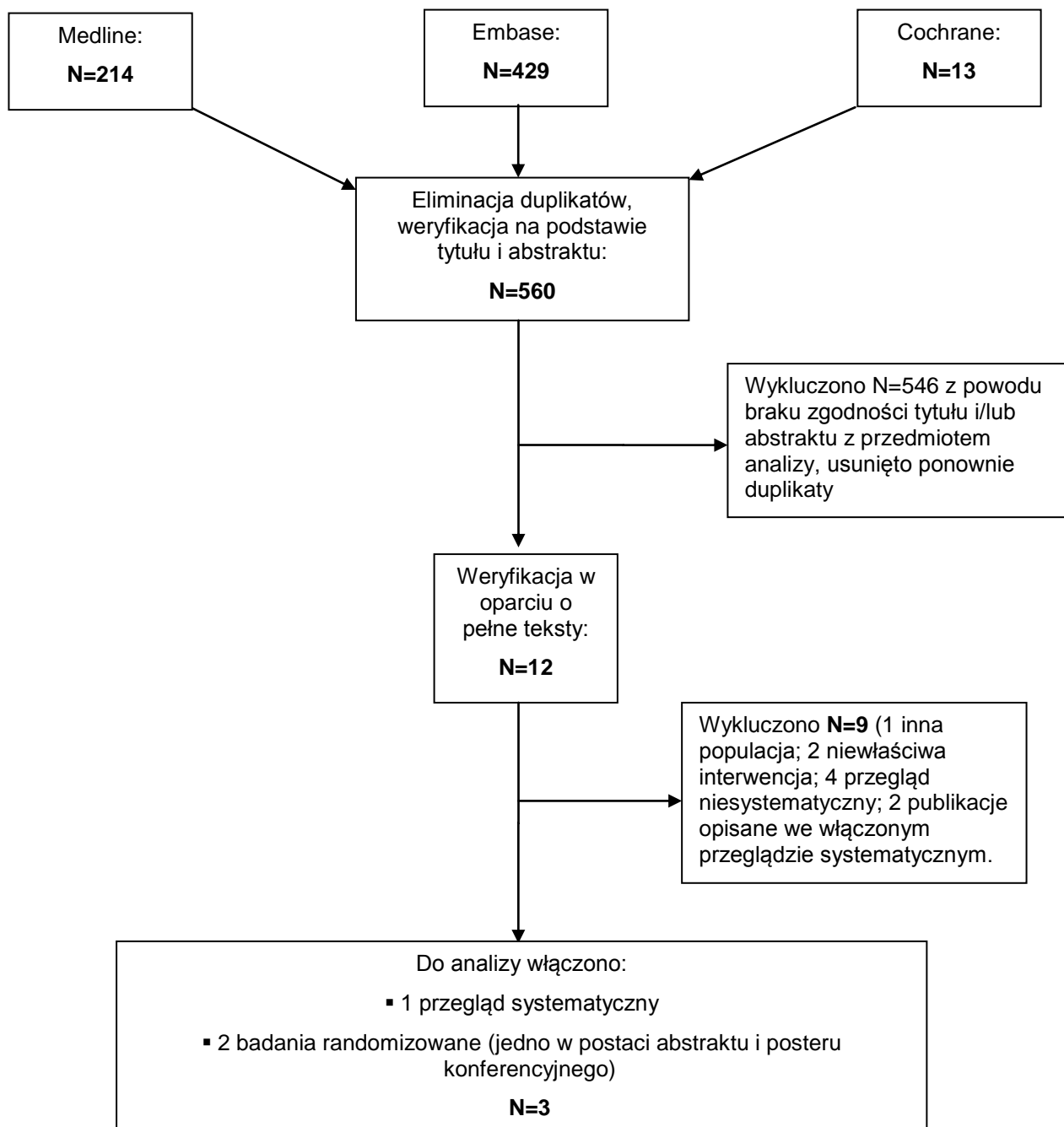
#	Searches	Results
24	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	96363
25	23 or 24	128367
26	exp meta analysis/	80551
27	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	72512
28	26 or 27	107696
29	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	464375
30	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3384259
31	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5715309
32	30 and 31	1768485
33	29 or 32	1957520
34	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	652907
35	(consensus and development).ti,ab,kw.	15415
36	(outcomes and research).ti,ab,kw.	81982
37	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	25635
38	34 or 35 or 36 or 37	740009
39	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	314838
40	"consensus*".ti,ab,kw.	121806
41	"standard*".ti,ab,kw.	968746
42	"recommendation*".ti,ab,kw.	181809
43	"Guidance*".ti,ab,kw.	79980
44	"guideline*".ti,ab,kw.	268005
45	40 or 41 or 42 or 43 or 44	1468566
46	38 or 39 or 45	2199793
47	25 or 28 or 33 or 46	3601292
48	22 and 47	429
49	23 and 24 and 25 and 22	18
50	22 and 47	429

Tabela 27 Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.07.2014 r.)

Lp.	Searches	Results
#1	sutent:ti,ab,kw or sunitinib:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	220
#2	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	898
#3	pancrea*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5978
#4	tumor*:ti,ab,kw or csncer*:ti,ab,kw or carcinoma*:ti,ab,kw or neoplasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61691
#5	#3 and #4	1533
#6	#2 or #5	1539
#7	#6 and #1	13



## 9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



Rysunek 1 Schemat PRISMA – etapy selekcji publikacji podczas przeglądu

9.3. *Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przełgądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe)*

Tabela 28 Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu

Referencja	Powód wykluczenia
Anubha Bharthuar, Lori Pearc1, Alan Litwin, Charles LeVea, Boris Kuvshinoff4, Renuka Iyer; Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma and Renal Cell Carcinoma Treated with Gemcitabine and Sunitinib Malate. A Case Report; JOP. J Pancreas (Online) 2009 Sep 4; 10(5):523-527.	Niewłaściwa populacja
Eileen M. O'reilly, A Donna Niedzwiecki, B Margaret Hall, B Donna Hollis, B Tanios Bekaii-Saab, C Timothy Pluard, D Kathe Douglas, E Ghassan K. Abou-Alfa, A Hedy L. Kindler, F Richard L. Schilsky, F Richard M. Goldbergg For The Cancer And Leukemia Group B: A Cancer and Leukemia Group B Phase II Study of Sunitinib Malate in Patients with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (CALGB 80603); The Oncologist 2010;15:1310-1319	Badanie pierwotne opisane we włączonym do AKL przeglądzie systematycznym Zagouri 2013
Gary Middleton, Paula Ghaneh, Eithne Costello, William Greenhalf, John P Neoptolemos; New treatment options for advanced pancreatic cancer; Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2(5), 673-696 (2008)	Przełgąd niesystematyczny
Jacqueline Nieto, Michael L. Grossbard and Peter Kozuch: Metastatic Pancreatic Cancer 2008: Is the Glass Less Empty?; The Oncologist 2008, 13:562-576	Niewłaściwa interwencja
Kim S., Ding W., Zhang L, Tian W., Chen S.: Clinical response to sunitinib as a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor (TKI) in solid cancers: a review of clinical trials; OncoTargets and Therapy 2014:7 719-728	Przełgąd niesystematyczny
Kornek G, Scheithauer W: Medikamentöse Therapie des Pankreaskarzinoms: Was gibt es Neues? Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2010; 8 (1), 7-12	Niewłaściwa interwencja
Mankal P.& Eileen O'Reilly: Sunitinib malate for the treatment of pancreas malignancies – where does it fit?; Expert Opin. Pharmacother. [Early Online]	Przełgąd niesystematyczny
Ramfidis V, Strimpakos A, Syrigos K: Clinical Studies in the second line setting of advanced Pancreatic Cancer: Are We Making Any Progress? Highlights from the "2012 ASCO Annual Meeting". JOP. J Pancreas (Online) 2012 Jul 10; 13 (4): 358-360	Przełgąd niesystematyczny
Tomohiro Funakoshi, Asma Latif, Matthew D. Galsky: Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: A systematic review and meta-analysis; Cancer Treatment Reviews 39 (2013) 818-830	Przełgąd systematyczny z metaanalizą dotyczący ryzyka toksyczności hematologicznej –wyniki z badania O'Reilly 2008, dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane we włączonym do AKL przeglądzie systematycznym Zagouri 2013

.....