

**Nab-paklitaksel (Abraxane®)  
w leczeniu  
zaawansowanego raka trzustki**

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa  
czerwiec 2015



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Celgene Sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa  
tel.: (22) 550 37 00

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

Celgene Sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa  
tel.: (22) 550 37 00

**Cytowanie:** [REDACTED]. Nab-paklitaksel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2015.

---

## Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Populacja</b> .....	<b>9</b>
2.1 Definicja jednostki chorobowej .....	9
2.2 Klasyfikacja .....	9
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka .....	11
2.4 Epidemiologia .....	12
2.5 Historia naturalna i rokowanie .....	21
2.6 Objawy .....	22
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka .....	23
2.8 Leczenie i potrzeby zdrowotne .....	25
2.9 Wytyczne i zalecenia dotyczące leczenia raka trzustki .....	25
2.9.1 Polskie wytyczne i zalecenia dotyczące leczenia raka trzustki .....	25
2.9.1.1 Szczeklik 2013 .....	25
2.9.1.2 Polska Unia Onkologii (PUO 2013) .....	27
2.9.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014) .....	31
2.9.3 European Society for Medical Oncology/European Society of Digestive Oncology (ESMO/ESDO 2012) .....	32
2.9.4 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2001) .....	34
2.9.5 Podsumowanie .....	34
2.10 Rekomendacje refundacyjne .....	36
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>38</b>
3.1 Nab-paklitaksel (Abraxane®) .....	38
3.1.1 Dane produktu .....	38
3.1.3 Zarejestrowane wskazania .....	39
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania .....	39
3.1.5 Mechanizm działania .....	40
3.1.6 Przeciwwskazania .....	41
3.1.7 Przedawkowanie .....	41
3.1.8 Działania niepożądane .....	41

<b>4</b>	<b>Komparatory</b> .....	<b>44</b>
4.1	Gemcytabina .....	46
4.1.1	Dane produktu .....	46
4.1.2	Zarejestrowane wskazania.....	47
4.1.3	Dawkowanie i sposób podania .....	47
4.1.4	Mechanizm działania .....	47
4.1.5	Przeciwwskazania .....	48
4.1.6	Działania niepożądane .....	48
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne</b> .....	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT</b> .....	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Dotychczasowe finansowanie</b> .....	<b>58</b>
7.1	Uzasadnienie grupy limitowej .....	61
■	■ .....	62
<b>8</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO</b> .....	<b>64</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>65</b>
	<b>Spis ilustracji</b> .....	<b>66</b>
	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>67</b>

## Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	w skaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRTH	chemioradioterapia
CTH	chemioterapia
ECPW	endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
ESDO	<i>European Society of Digestive Oncology</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pERC	<i>Pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
■	■
UICC	Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów (fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> )

## **Słowa kluczowe**

paklitaxel, rak trzustki, analiza problemu decyzyjnego

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych nab-paklitakselu (Abraxane<sup>®</sup>, Celgene) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO\*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).<sup>1</sup>

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) pod kątem identyfikacji rekomendacji refundacyjnych;
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

---

\*PICO - populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).



## 2 Populacja

### 2.1 Definicja jednostki chorobowej

**Rak trzustki** (łac. *carcinoma pancreatis*, ang. *pancreatic cancer*) jest nowotworem o wysokiej złośliwości, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem się do węzłów chłonnych i wątroby. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. Rokowanie zależy przede wszystkim od możliwości doszczętnej operacji guza. Jest ona możliwa zaledwie u 10-20% chorych. Około 80% operowanych chorych umiera w ciągu 1-2 lat, a 5 lat przeżywa 10-20%.<sup>2</sup>

Według wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku nowotwory trzustki stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów. Zajmują 10. i 12. miejsce wśród zachorowań, a 6. i 7. w strukturze umieralności z powodu chorób nowotworowych, odpowiednio, u mężczyzn i kobiet.<sup>3</sup>

Można wyróżnić dwie główne grupy nowotworów złośliwych trzustki. Niemal 95% nowotworów złośliwych rozwijających się w tym narządzie to raki gruczołowe (inaczej gruczolakoraki) wywodzące się z części zewnątrzwydzielniczej (odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego uwalnianego do światła jelita cienkiego i służącego do trawienia pokarmu). Dużo rzadszymi nowotworami trzustki są guzy powstające w jej części wewnątrzwydzielniczej (dokrewnej), które rozwijają się z komórek produkujących hormony (przede wszystkim insulinę i glukagon – główne elementy mechanizmów regulujących stężenie glukozy we krwi).<sup>4</sup> Około 5% guzów trzustki powstaje z części endokryennej gruczołu.<sup>2</sup>

### 2.2 Klasyfikacja

W poniższej tabeli przedstawiono podział nowotworu złośliwego trzustki (ICD 10: C25) według klasyfikacji ICD 10.<sup>5,6</sup>

**Tab. 1. Klasyfikacja ICD 10 nowotworu złośliwego trzustki.**<sup>5,6</sup>

ICD 10	Lokalizacja
C25.0	Głowa trzustki
C25.1	Trzon trzustki
C25.2	Ogon trzustki
C25.3	Przewód trzustkowy
C25.4	Część wewnątrzwydzielnicza trzustki
C25.7	Inna część trzustki
C25.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie trzustki
C25.9	Trzustka, umiejscowienie nieokreślone

W ocenie zaawansowania raka trzustki powszechnie stosuje się klasyfikację Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (fr. *Union Internationale Contre le Cancer*, UICC) przedstawioną w poniższych tabelach.<sup>3</sup>

**Tab. 2. Definicje cech TNM w raku trzustki według UICC (7. edycja z 2010 r.).<sup>3</sup>**

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

**Tab. 3. Klasyfikacja zaawansowania raka trzustki według UICC (7. edycja z 2010 r.).<sup>3</sup>**

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

W praktyce stosowany jest podział na stadium:

- operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II),
- zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III),
- rozsiewu (stopień IV).<sup>3</sup>

W celu określenia stopnia złośliwości histologicznej nowotworów trzustki zwykle używa się systemu klasyfikacji przedstawionego w poniższej tabeli.<sup>7</sup>

**Tab. 4. System klasyfikacji stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworów trzustki.**

Cecha G	Definicja
GX	Nie można ocenić stopnia zróżnicowania nowotworu
G1	Dobrze zróżnicowany nowotwór
G2	Nowotwór o pośrednim stopniu zróżnicowania
G3	Nisko zróżnicowany nowotwór
G4	Nowotwór niezróżnicowany

## 2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Rak trzustki powstaje na skutek akumulacji nabytych mutacji wielu genów, które przypuszczalnie pojawiają się w określonej kolejności. Kolejnym etapom zmian genetycznych może towarzyszyć pojawienie się prekursorowych zmian morfologicznych (tzw. trzustkowa śródnabłonkowa neoplazja). Najczęstszą zmianą genetyczną jest mutacja onkogenu *K-ras* (85-100% przypadków raka trzustki). Ponadto obserwuje się występowanie mutacji genów supresorowych: *P16 (CDKN2A)*, *TP53* i *MADH4*.<sup>2</sup>

Czynniki ryzyka:

- 1) palenie tytoniu – jest udowodnionym, niezależnym czynnikiem ryzyka; wiąże się z 25-29% przypadków raka trzustki; ryzyko zwiększa się wraz z liczbą wypalanych papierosów, a zmniejsza 15 lat po zaprzestaniu palenia;
- 2) przewlekłe zapalenie trzustki – zwiększa ryzyko 15-20 krotnie, a dziedziczenie zapalenia trzustki nawet 50-70 krotnie (rak trzustki związany z dziedzicznym zapaleniem trzustki stanowi jednak <1% wszystkich zachorowań na ten nowotwór);
- 3) predyspozycja genetyczna – odpowiedzialna za 5-10% przypadków; dziedziczny rak trzustki jest pojęciem obejmującym 2 kategorie:
  - a) dobrze poznane genetyczne zespoły nowotworowe, w których członkowie rodzin mają predyspozycję do raka trzustki; należą do nich: dziedziczny rak piersi lub jajnika (w szczególności związany z mutacją genu *BRCA2*), zespół rodzinnego występowania znamion atypowych i czerniaka

(FAMMM), zespół Peutza i Jeghersa, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC) oraz rodzinna polipowatość gruczolakowata jelita grubego (FAP);

- b) „rodzinny rak trzustki” - stanowi zapewne większość przypadków dziedzicznego raka trzustki; występuje w rodzinach bez wymienionych powyżej zespołów;
- 4) otyłość - ryzyko względna wystąpienia raka trzustki zależy od BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*) i wynosi 1,13-1,45; na każdy przyrost BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> ryzyko zwiększa się o 6% u mężczyzn i 12% u kobiet;
- 5) cukrzyca - może być zarówno czynnikiem predysponującym, jak i wczesnym objawem raka trzustki.<sup>2</sup>

Głównymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka trzustki są palenie tytoniu, otyłość oraz brak aktywności fizycznej. Ryzyko zachorowania u osób z obciążonym wywiadem rodzinnym (zachorowanie u krewnego pierwszej linii) jest 18-krotnie większe niż w populacji ogólnej.<sup>3</sup>

Nie ma przekonujących danych przemawiających za zwiększeniem ryzyka raka trzustki przy jakiegokolwiek ekspozycji zawodowej, np. na rozpuszczalniki organiczne lub inne produkty ropy naftowej.<sup>2</sup>

## 2.4 Epidemiologia

Według Interny Szczeklika z 2013 roku na świecie rak trzustki stanowi 2,1% wykrywanych rocznie nowotworów i zajmuje 5. lub 6. miejsce wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych.<sup>2</sup>

Według wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku w Polsce nowotwory trzustki stanowią około 3% wszystkich nowotworów. Zajmują 10. i 12. miejsce wśród zachorowań, a 6. i 7. w strukturze umieralności z powodu chorób nowotworowych, odpowiednio, u mężczyzn i kobiet. Ryzyko zachorowania jest większe u mężczyzn i rośnie z wiekiem.<sup>3</sup>

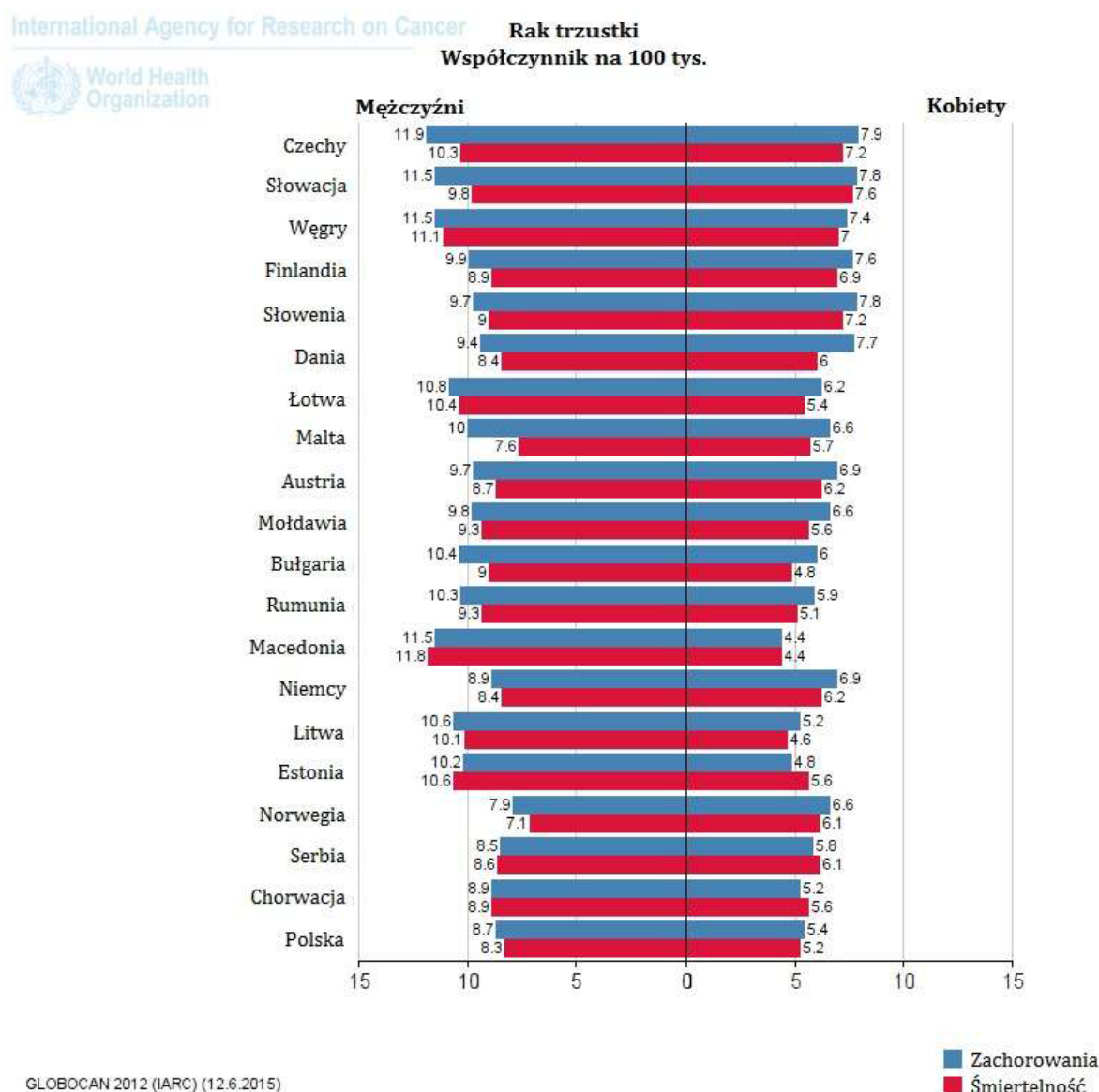
Zapadalność na raka trzustki wynosiła w 2009 roku w Polsce 6,1/100 000/rok u mężczyzn i 3,9/100 000/rok u kobiet. Rak trzustki jest rzadko rozpoznawany do 30 r.ż. Najczęściej (>80% przypadków) występuje po 50 r.ż.<sup>2</sup>

Częstość nowotworów trzustki rośnie we wszystkich krajach europejskich, zwłaszcza w populacji kobiet. Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia tego nowotworu obserwuje się w Czechach, na Węgrzech i w krajach skandynawskich. Polska należy do krajów o średnim ryzyku wystąpienia raka trzustki, warto jednak zwrócić uwagę na rosnące zagrożenie tym nowotworem w populacji kobiet.<sup>3</sup>

Szacuje się, że w 2012 roku na świecie zdiagnozowano 338 000 przypadków raka trzustki, natomiast w Europie - około 104 000 przypadków.<sup>4</sup>

Na podstawie danych GLOBOCAN 2012 największą częstość występowania raka trzustki w 20 największych krajach europejskich w 2012 roku obserwowano u mężczyzn w Czechach, na Słowacji i na Węgrzech (standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności odpowiednio 11,9/100 000 osób, 11,5/100 000 osób i 11,5/100 000 osób). W Polsce standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności wynosił w 2012 roku 8,3/100 000 osób u mężczyzn i 5,2/100 000 osób u kobiet (patrz poniższy rysunek).<sup>9</sup>

Ryc. 1. Standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności na raka trzustki w 20 największych krajach europejskich.<sup>9</sup>



Według danych statystycznych *National Cancer Institute* (SEER, *Surveillance Epidemiology and End Results*) współczynnik zachorowalności na raka trzustki w populacji USA wynosił 12,4/100 000 osób wśród mężczyzn i kobiet, natomiast śmiertelność 10,9/100 000 (na podstawie danych w latach 2008-2012).<sup>10</sup>

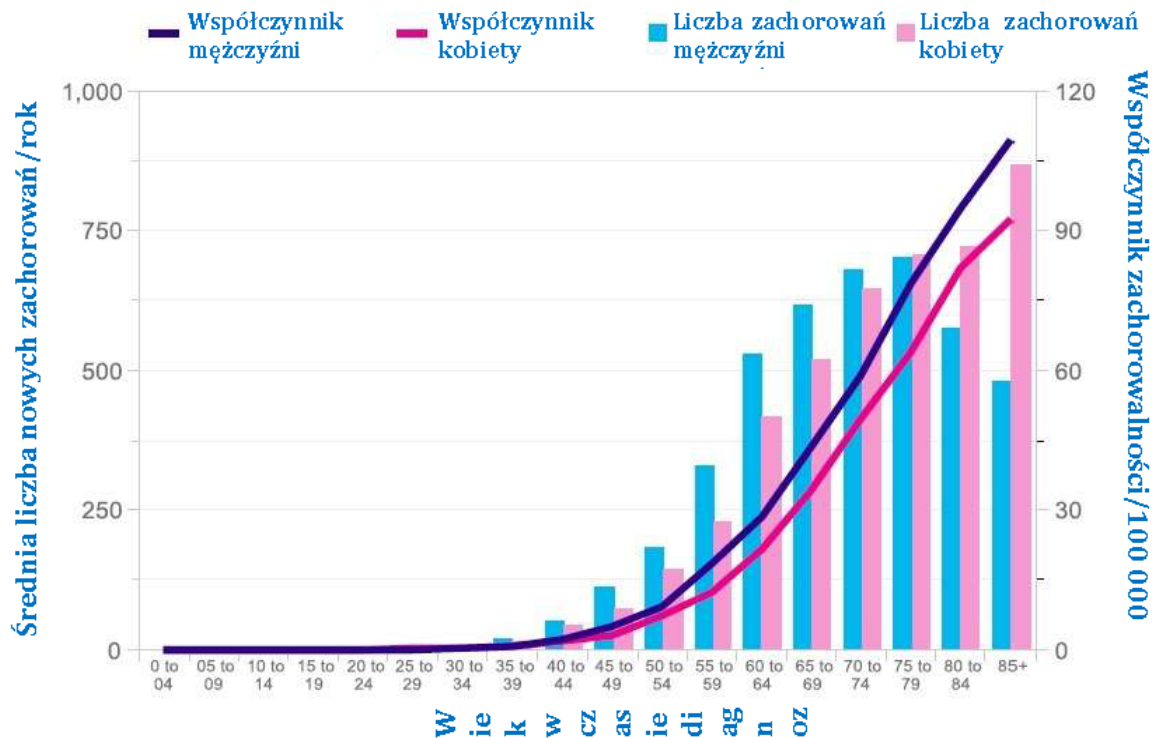
Na podstawie danych Cancer Research UK w Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej w 2011 roku obserwowano 8 773 przypadków nowych zachorowań na raka trzustki (kod rozpoznania ICD 10: C25). Standaryzowany (wg wieku) współczynnik zachorowalności wyniósł 9,7/100 000 osób (patrz poniższa tabela).<sup>8</sup>

**Tab. 5. Liczby nowych zachorowań i współczynniki zachorowalności na raka trzustki na 100 000 osób w Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej w 2011 roku.<sup>8</sup>**

	Anglia	Walia	Szkocja	Irlandia Północna	United Kingdom
Liczba rozpoznań	7 276	514	776	207	<b>8 773</b>
Współczynnik zachorowalności	13,7	16,8	14,8	11,4	<b>13,9</b>
Standaryzowany współczynnik zachorowalności	9,6	10,4	10,1	8,9	<b>9,7</b>

Występowanie raka trzustki jest silnie związane z wiekiem. Największą częstość występowania obserwuje się u osób starszych. W Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej w latach 2009-2011 około 47% przypadków raka trzustki zdiagnozowano u chorych w wieku od 75 lat, natomiast 96% przypadków zdiagnozowano u chorych w wieku od 50 lat.<sup>8</sup>

**Ryc. 2. Liczby nowych zachorowań i współczynniki zachorowalności na raka trzustki na 100 000 osób w Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2009-2011.8**



W 2011 roku w Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej obserwowano 8 320 zgonów z powodu raka trzustki (4 186 zgonów wśród mężczyzn i 4 134 zgonów wśród kobiet), co stanowi około 5% wszystkich zgonów z powodu nowotworów.<sup>11</sup>

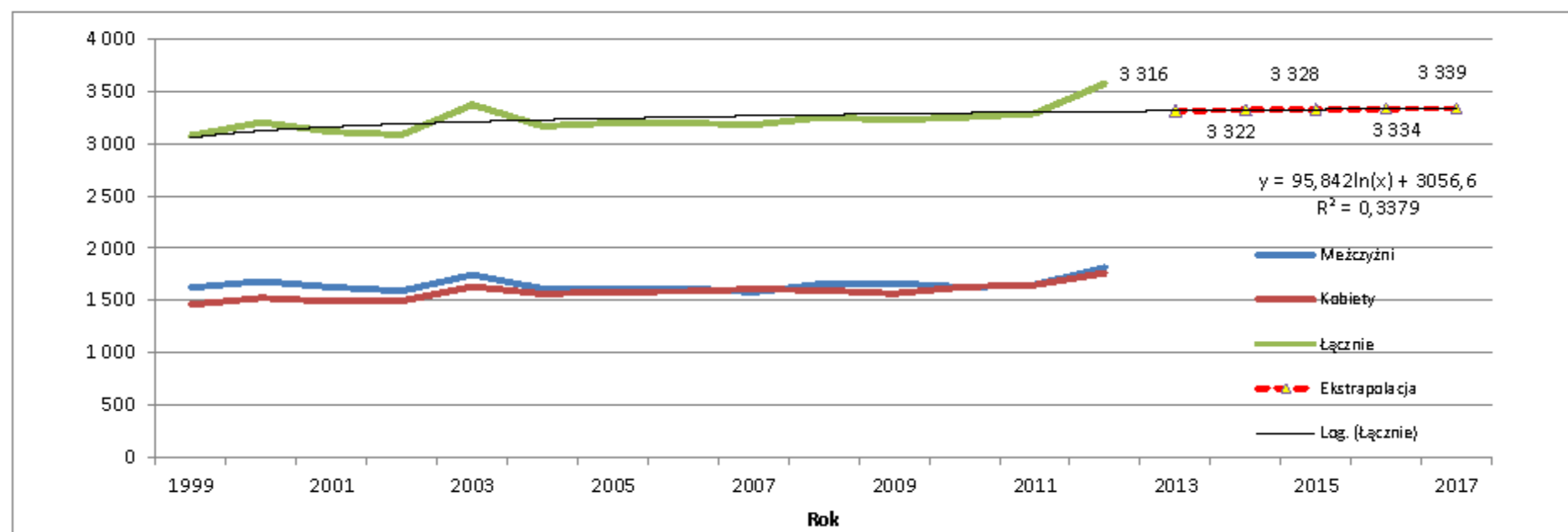
Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie zapadalność na raka trzustki (rozpoznanie C25 wg ICD-10, tj. niezależnie od typu histopatologicznego) w Polsce w 2012 roku wyniosła 3 577 nowych zachorowań, w tym 1 761 nowych zachorowań u kobiet i 1 816 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,30% i 2,38% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 8,9 i 9,7, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności – 4,2 i 6,2.<sup>12</sup> Liczbę nowych zachorowań na raka trzustki w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywaną liczbę chorych w latach 2012-2017 (na podstawie ekstrapolacji logarytmicznej) zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono poniżej.

**Tab. 6. Liczba zachorowań na raka trzustki w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.<sup>12</sup>**

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013*	2014*	2015*	2016*	2017*
Mężczyźni	1 620	1 681	1 625	1 590	1 743	1 609	1 617	1 617	1 575	1 659	1 664	1 626	1 645	1 816	-	-	-	-	-
Kobiety	1 459	1 523	1 489	1 495	1 631	1 560	1 581	1 583	1 607	1 595	1 563	1 628	1 645	1 761	-	-	-	-	-
Łącznie	3 079	3 204	3 114	3 085	3 374	3 169	3 198	3 200	3 182	3 254	3 227	3 254	3 290	3 577	3 316	3 322	3 328	3 334	3 339

\*ekstrapolacja logarytmiczna.

**Ryc. 3. Liczba zachorowań na raka trzustki w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.<sup>12</sup>**





Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu raka trzustki w Polsce to 4 772 zgony w roku 2012, w tym 2 397 zgonów kobiet i 2 375 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 5,70% i 4,51% spośród wszystkich zgonów z powodu nowotworów. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 12,1 i 12,7, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 5,2 i 7,9. Poniżej przedstawiono liczbę zgonów z powodu raka trzustki w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywaną liczbę zgonów w latach 2013-2017 (na podstawie ekstrapolacji logarytmicznej) zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych.<sup>12</sup>

W tabeli 8 przedstawiono współczynniki surowe zgonów i zachorowań na raka trzustki (C25) w latach 1999-2012 (Rysunki 4 i 5).

Zakładając względnie stabilnie wzrastającą liczbę chorych można założyć, że w 2016 i 2017 zostanie rozpoznanych odpowiednio 3 334 i 3 339 chorych z nowotworem trzustki, przy 4 656 i 4 681 zgonach.

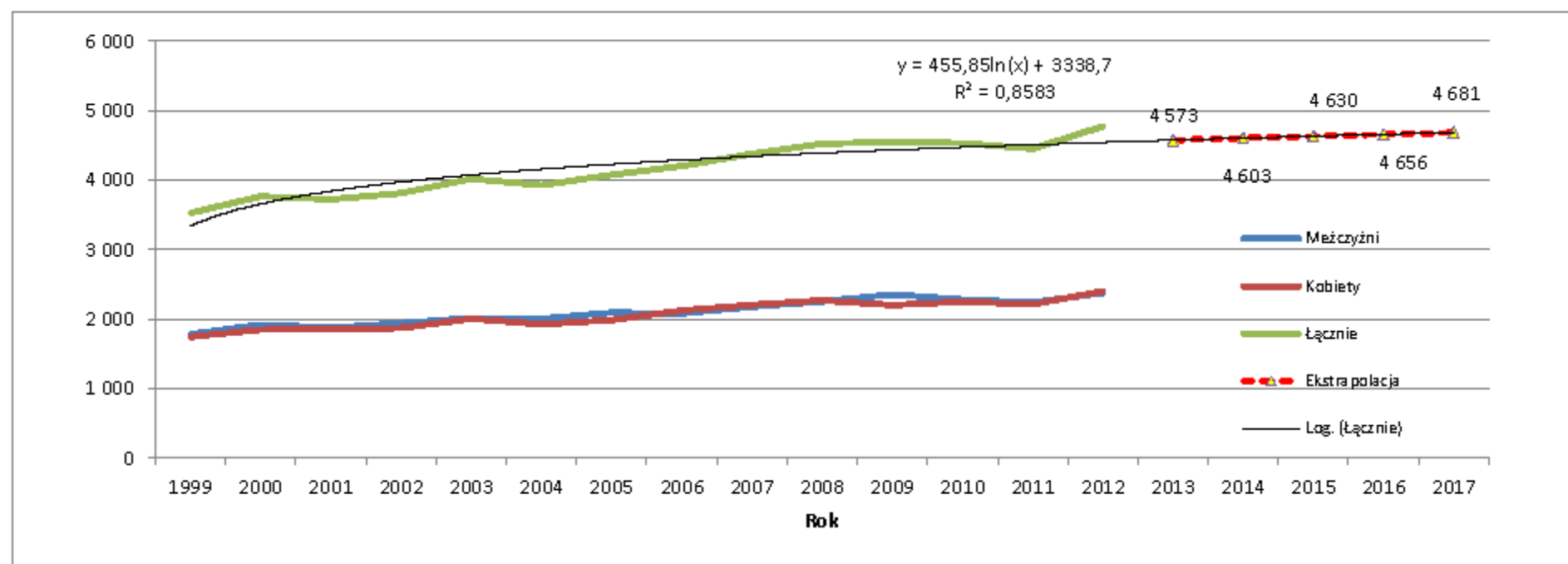
Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

**Tab. 7. Liczba zgonów z powodu raka trzustki w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.<sup>12</sup>**

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013*	2014*	2015*	2016*	2017*
Mężczyźni	1 781	1 917	1 872	1 939	2 016	2 001	2 090	2 079	2 174	2 253	2 350	2 280	2 238	2 375	-	-	-	-	-
Kobiety	1 743	1 847	1 848	1 870	2 001	1 922	1 982	2 122	2 202	2 269	2 197	2 250	2 210	2 397	-	-	-	-	-
Łącznie	3 524	3 764	3 720	3 809	4 017	3 923	4 072	4 201	4 376	4 522	4 547	4 530	4 448	4 772	4 573	4 603	4 630	4 656	4 681

\*ekstrapolacja logarytmiczna.

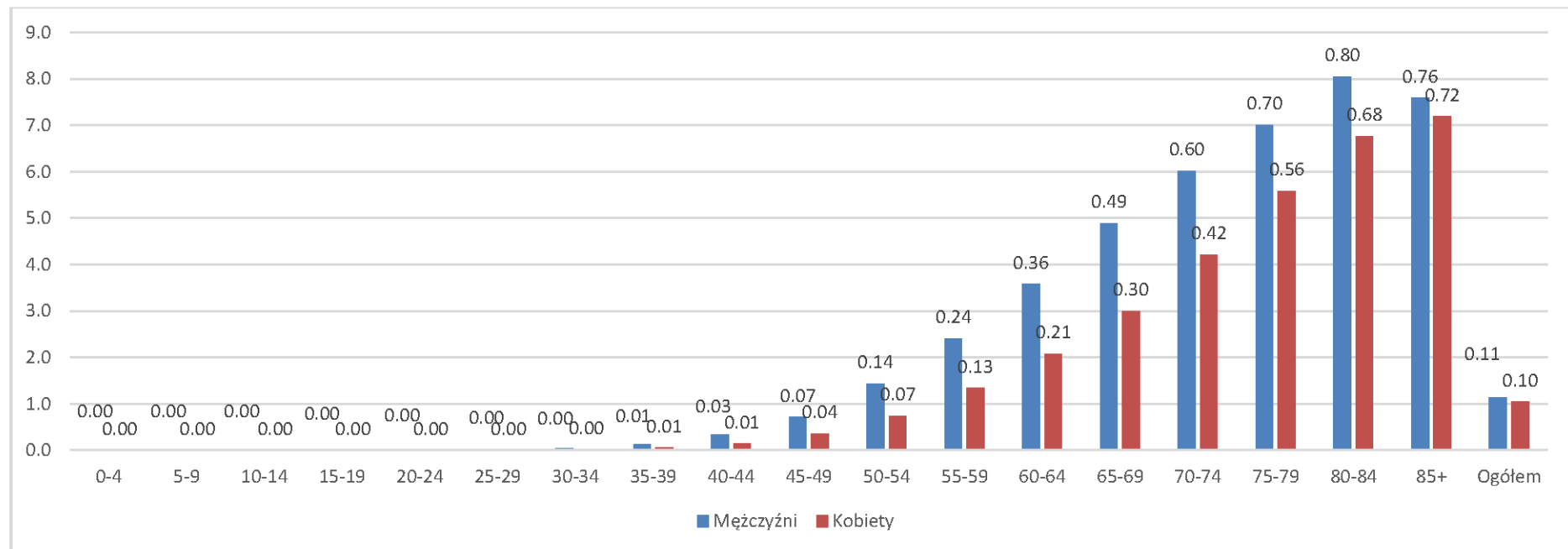
**Ryc. 4. Liczba zgonów z powodu raka trzustki w latach 1999-2011 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2012-2016.<sup>12</sup>**



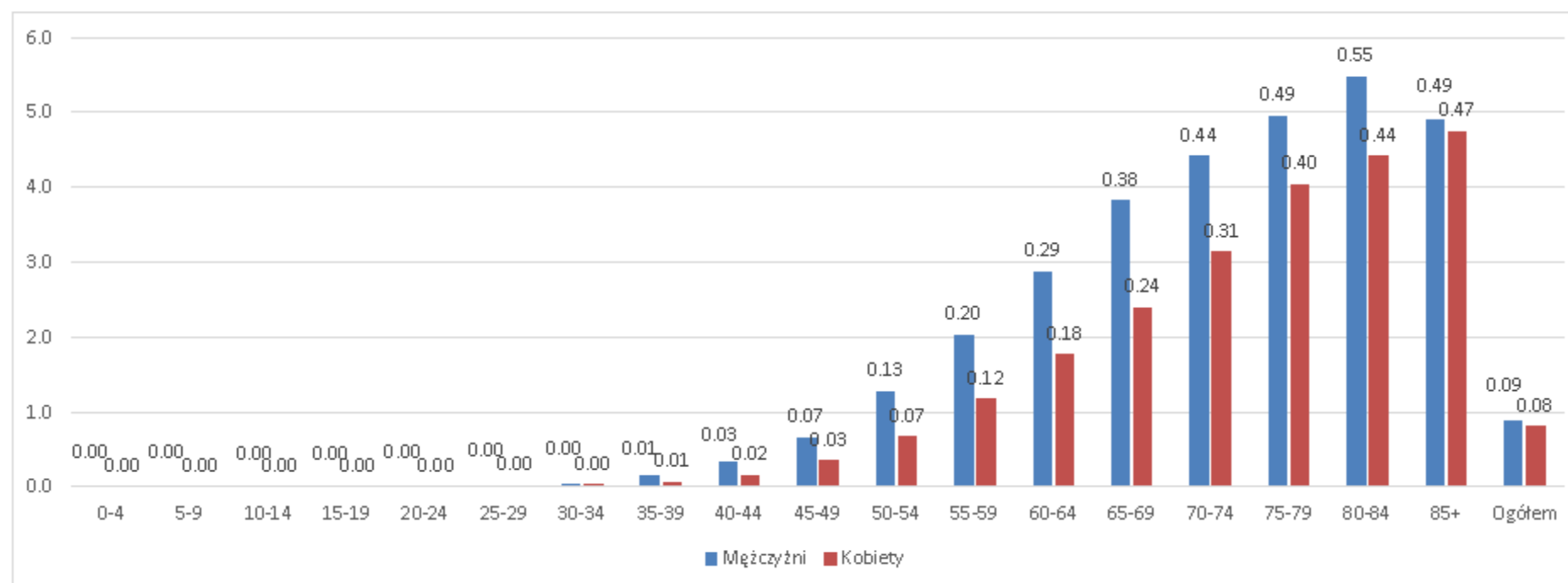
**Tab. 8. Współczynniki surowe zgonów i zachorowań na raka trzustki (C25) w latach 1999-2012 w Polsce.<sup>12</sup>**

Wiek	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Ogółem
<b>Zgony</b>																			
Mężczyźni	0,00	0,00	0,01	0,00	0,04	0,11	0,39	1,30	3,39	7,18	14,35	24,04	35,81	48,85	60,18	70,02	80,44	75,86	11,30
Kobiety	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,07	0,20	0,55	1,42	3,59	7,39	13,41	20,76	29,93	42,13	55,79	67,60	71,88	10,42
<b>Zachorowania</b>																			
Mężczyźni	0,01	0,00	0,02	0,02	0,05	0,16	0,38	1,38	3,40	6,55	12,69	20,32	28,70	38,15	44,13	49,41	54,68	48,90	8,88
Kobiety	0,00	0,00	0,04	0,04	0,07	0,10	0,29	0,63	1,58	3,44	6,66	11,71	17,60	23,97	31,30	40,35	44,06	47,43	7,99

**Ryc. 5. Współczynniki surowe zgonów na raka trzustki (C25) w latach 1999-2011 w Polsce.<sup>12</sup>**



Ryc. 6. Współczynniki surowe z zachorowań na raka trzustki (C25) w latach 1999-2011 w Polsce.<sup>12</sup>



## 2.5 Historia naturalna i rokowanie

Rak trzustki najczęściej lokalizuje się w głowie (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu. Około 15% przypadków ma charakter wielogniskowy. Szerzy się poprzez:

- naciekanie sąsiednich narządów (dwunastnicy, żołądka, okrężnicy), zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, żyły wrotnej, pnia trzewnego, żyły i tętnicy krezkowej górnej, splotu trzewnego;
- tworzenie przerzutów w otrzewnej;
- naciekanie wzdłuż włókien nerwowych;
- przerzuty drogą chłonki (głównie w węzłach chłonnych okołotrzustkowych, węzadła wątrobowo-dwunastniczego i wzdłuż aorty brzusznej);
- przerzuty drogą krwi (w wątrobie, płucach, opłucnej, kościach, mózgu, nerkach).

Rak trzustki jest bardzo agresywnym nowotworem, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy.

W chwili rozpoznania u 80-90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak – niemożliwy do doszczętnego wycięcia. U chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą, bez przerzutów, średni czas przeżycia wynosi 6-10 miesięcy. W razie przerzutów skraca się do 3-6 miesięcy, a długoterminowe przeżycie praktycznie się nie zdarza.

Rokowanie zależy przede wszystkim od możliwości wykonania resekcji. Jest ona możliwa zaledwie u <20% chorych. Około 80% operowanych chorych umiera w ciągu 1-2 lat, a 5 lat przeżywa 10-20% (po zabiegach w wyspecjalizowanych ośrodkach).<sup>2</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono przeżycia odległe po zabiegach resekcyjnych stosowanych w raku trzustki.<sup>13</sup>

**Tab. 9. Przeżycia odległe po zabiegach resekcyjnych stosowanych w raku trzustki.**

Publikacja	Liczba chorych	Mediana przeżycia (mies.)	Przeżycie 5-letnie (%)
Nakase 1977 <sup>*14</sup>	230	12,3	3,0
Baumel 1994 <sup>15</sup>	787	12,3	12,0
Yeo 1995 <sup>*16</sup>	201	15,5	21,0
Nitecki 1995 <sup>17</sup>	174	17,5	6,8
Klempnauer 1995 <sup>*18</sup>	150	-	16,0
Kobari 1996 <sup>*19</sup>	3304	-	17,9
Hirata 1997 <sup>20</sup>	1001	-	10,3 <sup>**</sup>
Mukaiya 1998 <sup>21</sup>	501	11,8	-

Publikacja	Liczba chorych	Mediana przeżycia (mies.)	Przeżycie 5-letnie (%)
Di Carlo 1999* <sup>22</sup>	113	17,0	-
Yamamoto 1999 <sup>23</sup>	6187	-	18,2
Wenger 2000 <sup>24</sup>	158	13,8	11,8
Popiela 2002 <sup>25</sup>	136	-	16,7
Lim 2003 <sup>26</sup>	396	17,6	34,3**
Richter 2003* <sup>27</sup>	194	-	25,4
Kuhlmann 2004 <sup>28</sup>	160	17,0	8,0
Stitzenberg 2008 <sup>29</sup>	12	17,0	0,0
Reddy 2009 <sup>30</sup>	1 730	-	18,0
Katz 2009 <sup>31</sup>	332	-	27,0

\* dane tylko dla raka głowytrzustki; \*\* przeżycia 3-letnie.

**Rak trzustki cechuje się najgorszym wskaźnikiem przeżywalności ze wszystkich nowotworów żołądkowo-jelitowych i najniższym pięcioletnim przeżyciem spośród raków: płuc, piersi, okrężnicy, żołądka i gruczołu krokowego. Złe wyniki leczenia raka trzustki są spowodowane skąpymi objawami we wczesnym okresie choroby i chociaż dysponujemy coraz nowszymi metodami diagnostycznymi, wczesna wykrywalność nowotworu jest niska.<sup>32</sup>**

Przeżycia 1-, 3- i 5-letnie w dużym badaniu retrospektywnym opublikowanym w 2013 roku (1 082 włączonych chorych z rakiem trzustki) oszacowano na 39%, 13% i 6,9%. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 257 dni.<sup>33</sup> W innym badaniu retrospektywnym opublikowanym w 2013 roku (11 672 włączonych chorych z rakiem trzustki) 5-letnie przeżycie oszacowano na 4,1%, natomiast medianę przeżycia całkowitego – na 3,9 miesiąca.<sup>34</sup>

## 2.6 Objawy

Rak trzustki może rozwijać się bezobjawowo i zostać przypadkowo wykryty w USG jamy brzusznej, wykonywanym z powodu innych wskazań, jednak większość chorych odczuwa dolegliwości bólowe w jamie brzusznej. W przeciwieństwie do ostrego zapalenia trzustki lub zapalenia dróg żółciowych, dla raka trzustki charakterystyczny jest słabo zlokalizowany, ale stały ból, często promieniujący do kręgosłupa. Ból ten wynika prawdopodobnie z przeszkody na poziomie przewodu trzustkowego oraz z naciekania nerwów przez komórki nowotworowe. Stały, silny ból może odzwierciedlać miejscowe zaawansowanie choroby i nieresekcyjność guza.<sup>35</sup>

Nowotwory złośliwe trzustki na początkowym etapie swojego wzrostu przez bardzo długi czas nie dają żadnych objawów. Na początku choroby niektórzy chorzy uskarżają

się na ogólne osłabienie, dyskomfort w górnej części brzucha, utratę apetytu i wzdęcie brzucha.

Do późnych objawów zaawansowanego raka trzustki należą:

- zmniejszenie masy ciała,
- żółtaczka i świąd skóry,
- bóle brzucha lub pleców (charakterystyczne może być promieniowanie bólu od okolicy pępka obustronnie ku tyłowi do kręgosłupa),
- postępujące (często bardzo szybko) zmniejszanie się masy ciała,
- czasem inne objawy, takie jak cukrzyca (uważa się ją zarówno za jedną z możliwych przyczyn rozwoju raka trzustki, jak i za objaw tego nowotworu), objawy ostrego zapalenia trzustki, zakrzepica żylna, wędrujące zakrzepowe zapalenie żył itp.

W przypadku dużo rzadziej obserwowanych nowotworów powstających w części wewnątrzwydzielniczej trzustki poza wymienionymi objawami można stwierdzić również dolegliwości wywołane nadmierną produkcją niektórych hormonów. Do takich objawów należą m.in.:

- duże wahania stężenia glukozy we krwi,
- ciężka choroba wrzodowa żołądka,
- ciężka biegunka.

Rak trzustki często rozwija się skrycie, nie ujawniając się przez długi czas, dlatego wymienione powyżej główne objawy często w ogóle nie występują, a dolegliwości pojawiają się dopiero w bardzo zaawansowanym stadium choroby.<sup>4</sup>

Objawy wczesne (dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, biegunka, nudności) są niecharakterystyczne. Bardziej swoiste objawy, takie jak: żółtaczka, świąd skóry, ból w nadbrzuszu lub ból pleców oraz wymioty pojawiają się zazwyczaj, gdy guz osiągnie już duże rozmiary.<sup>2</sup>

## **2.7 Rozpoznanie i diagnostyka**

Rozpoznanie raka trzustki ustala się na podstawie badań obrazowych. Kluczowe znaczenie ma tomografia komputerowa, która niestety charakteryzuje się mniejszą czułością w przypadku małych zmian (również małych przerzutów do wątroby).<sup>2</sup>

Celem wstępnej diagnostyki są: potwierdzenie rozpoznania, ocena stopnia zaawansowania choroby i jej resekcyjności oraz stanu chorego, co umożliwi ustalenie planu leczenia.<sup>3</sup>

### Badania laboratoryjne:

We wczesnym stadium choroby wyniki badań laboratoryjnych są zazwyczaj prawidłowe lub niecharakterystyczne. W późniejszym okresie występuje:

- cholestaza,
- niedokrwistość,
- hipoalbuminemia.

Nie ma markerów nowotworowych swoistych dla raka trzustki. W różnicowaniu ze zmianą niezłośliwą najczęściej oznacza się CA 19-9. Jednak stężenie tego antygenu zwiększa się nie tylko w gruczolakoraku trzustki, lecz również w innych nowotworach złośliwych przewodu pokarmowego.

#### Badania obrazowe:

- badanie ultrasonograficzne (USG) - umożliwia stwierdzenie guza (nierzadko lity, hipoechogeniczny w stosunku do otaczającego mięszu trzustki); prawidłowy wynik badania nie wyklucza jednak obecności raka trzustki;
- tomografia komputerowa (TK) - podstawowa metoda diagnostyki obrazowej raka trzustki; przed podaniem środka cieniującego rak może nie różnić się od przylegającego mięszu trzustki; o obecności guza świadczą:
  - powiększenie gruczołu lub jego części,
  - odcinkowe, dystalne w stosunku do guza poszerzenie przewodu trzustkowego,
  - zatarcie budowy zrazikowej,
  - niekiedy martwica tkankowa.

Po podaniu środka cieniującego tkanka nowotworowa ma charakter hipodensyjny.

- endoskopowa ultrasonografia (EUS) - umożliwia ocenę mięszu gruczołu oraz pobliskich węzłów chłonnych i naczyń; jest szczególnie przydatna w przypadku małych guzów. Nie umożliwia wykrycia odległych przerzutów.
- endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) - umożliwia bezpośrednią ocenę okolicy brodawki Vatera, uzyskanie cholangiogramu, pankreatogramu oraz wykonanie wymazu szczoteczkowego i pobranie próbki soku trzustkowego do badania cytologicznego. Ze względu na znaczne ryzyko powikłań (głównie infekcyjnych) badanie to wykorzystuje się głównie w celu różnicowania przyczyn żółtaczk mechanicznej u chorych bez ewidentnego guza w tomografii komputerowej.
- cholangiopankreatografia magnetycznego rezonansu (MRCP) - obecnie coraz częściej zastępuje ECPW; w przeciwieństwie do ECPW uwidacznia przewód trzustkowy także poza miejscem zwężenia.
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET) - oprócz stwierdzenia guza trzustki umożliwia m.in. wykrycie przerzutów niewidocznych w innych badaniach obrazowych, ale nie zmienia istotnie postępowania po ocenie resekcyjności za pomocą spiralnej tomografii komputerowej.<sup>2</sup>



- połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z tomografią komputerową (PET-KT) stanowi uzupełnienie pozostałych metod obrazowych – zwłaszcza w przypadkach różnicowania stanów zapalnych z procesem nowotworowym.<sup>2</sup>

### Badanie morfologiczne:

W 90% przypadków stwierdza się raka gruczołowego (gruczołakoraka) z komórek przewodowych trzustki.<sup>2</sup>

## **2.8 Leczenie i potrzeby zdrowotne**

Podstawową metodą leczenia raka trzustki jest doszczętny zabieg operacyjny, ale w chwili rozpoznania zaledwie 20% chorych kwalifikuje się do takiej operacji, ponadto po resekcji radykalnej mediana przeżycia wynosi jedynie 13-20 mies. Szczególnie złe rokowanie dotyczy chorych w pierwotnie zaawansowanym stadium choroby. Rozsiany rak trzustki jest chorobą nieuleczalną, z przeżyciem 3-6 mies., a celem leczenia jest wyłącznie uzyskanie efektu paliatywnego.<sup>36</sup>

**W grupie chorych z zaawansowanym stadium choroby istnieje wyjątkowa niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. „unmet need”), która obejmuje dostęp do terapii istotnie wydłużających życie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.**

Aktualnie dostępnym lekiem dla chorych w zaawansowanym stadium choroby, który spełnia powyższe wymagania jest gemcytabina (patrz rozdz. 2.9), która została dopuszczona do obrotu prawie 20 lat temu (1997 r.). Nab-paklitaksel (Abraxane®) jako nowa technologia medyczna stosowana w skojarzeniu z gemcytabiną oferują większą skuteczność przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (patrz Analiza kliniczna). Leczenie skojarzone pozwala na wydłużenie życia i stanowi odpowiedź na oczekiwania chorych na raka trzustki – tj. chorych na jeden z nowotworów o najwyższej śmiertelności.

## **2.9 Wytyczne i zalecenia dotyczące leczenia raka trzustki**

### **2.9.1 Polskie wytyczne i zalecenia dotyczące leczenia raka trzustki**

#### **2.9.1.1 Szczeklik 2013**

##### Leczenie radykalne

Resekcja trzustki jest obecnie jedyną metodą wyleczenia raka trzustki, jednakże możliwą do zastosowania u <20% chorych. Zazwyczaj wykonuje się radykalną pankreatoduodenektomię metodą Kauscha i Whipple’a (usunięcie głowy trzustki [pozostawia się obwodową część trzonu i ogon, co 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) lub metodą Traverso (z oszczędzeniem odźwiernika). Można także wyciąć całą trzustkę wraz ze śledzioną i wymienionymi wyżej strukturami (np. gdy guz jest wielogniskowy) albo wyciąć tylko trzon i ogon trzustki (zachowując żołądek i dwunastnicę, gdy guz jest położony w lewej części trzustki).

Resekcje trzustki powinno się wykonywać tylko w specjalistycznych ośrodkach chirurgicznych. Odsetek wykonywanych resekcji, śmiertelność pooperacyjna (<5%), chorobowość pooperacyjna oraz odsetek przeżyć odległych są zdecydowanie lepsze w ośrodkach, w których wykonuje się dużą liczbę tych operacji.

**Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające - najczęściej chemioterapię z zastosowaniem fluorouracylu z kwasem folinowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemio- i radioterapię.**

#### Leczenie paliatywne

W przypadku zaawansowanego raka trzustki, bez przerzutów odległych, nie ma ujednoczonego schematu postępowania. Zazwyczaj, przy dobrym stanie ogólnym chorego, stosuje się chemioterapię (rzadziej połączoną z radioterapią). Leczenie takie wydłuża czas życia chorych, zmniejsza u 50-85% z nich dolegliwości bólowe, ale rzadko hamuje wzrost nowotworu. W ciągu kilku miesięcy od zakończenia leczenia obserwuje się progresję miejscową raka lub przerzuty odległe.

W zwalczaniu bólu, oprócz farmakoterapii, wykonuje się blokadę splotu trzewnego laparoskopowo lub przezskórną, lub przecięcie współczulnych włókien nerwowych w czasie torakoskopii. W przypadku żółtaczk mechanicznej preferowaną metodą leczenia paliatywnego u chorych obciążonych dużym ryzykiem operacyjnym, z krótkim przewidywanym czasem przeżycia, jest endoskopowe protezowanie dróg żółciowych z użyciem stentów metalowych samorozprężalnych lub plastikowych. Niektórzy uważają, że u chorych obciążonych małym ryzykiem operacyjnym należy wykonać paliatywny zabieg operacyjny, który zapewni mniej powikłań odległych. W leczeniu paliatywnym wykonuje się zespolenia dróg żółciowych z jelitem (tzw. ominięcie żółciowe) oraz często przeprowadza zespolenia żołądkowo-jelitowe (tzw. ominięcie pokarmowe).

**Gemcytabina jest lekiem stosowanym w chemioterapii chorych na raka trzustki w stadium zaawansowanym. Wraz z gemcytabiną stosuje się erlotynib lub kapecytabinę, co daje niewielką poprawę przeżywalności w porównaniu z leczeniem samą gemcytabiną. Ze względu na częste powikłania zakrzepowozatorowe u chorych na zaawansowanego raka trzustki poddawanych chemioterapii zaleca się profilaktykę z użyciem heparyny drobnocząsteczkowej.**

Ponadto bardzo często konieczne jest leczenie przeciwbólowe oraz stosowanie leków przeciwdepresyjnych i psychoterapii. Ponieważ w przebiegu choroby często pojawia się

uczucie wyczerpania, należy uprzedzić chorych o tym objawie; chorych zachęca się do codziennej aktywności, niekiedy stosuje się leki psychostymulujące.

U większości chorych w miarę rozwoju choroby pojawiają się objawy niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, które wymagają stosowania odpowiednio dobranych dawek preparatów enzymów trzustkowych.<sup>2</sup>

### **2.9.1.2 Polska Unia Onkologii (PUO 2013)**

W zaleceniach Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 r. leczenie raka trzustki opisano w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu.

#### Leczenie raka trzustki w stadium operacyjnym

Radykalne leczenie chirurgiczne jest jedyną metodą pozwalającą na uzyskanie wyleczenia. Nie ma przeciwwskazań do resekcji w przypadku odcinkowego naciekania żyły wrotnej/krezwkowej górnej (z wyjątkiem zakrzepicy, bez możliwości rekonstrukcji). Natomiast objawem nieresekcyjności lub znacznego ryzyka resekcji niedoszczętnej jest naciek pnia trzewnego, tętnicy wątrobowej lub krezwkowej górnej, zwłaszcza na długim odcinku i powyżej 180° obwodu naczynia.

Operowanie z zamiarem wykonania resekcji niedoszczętnej jest nieuzasadnione. Doszczętne leczenie operacyjne powinien wykonać doświadczony chirurg.

Znaczny odsetek nawrotów po resekcji uzasadnia próby wykorzystania leczenia uzupełniającego – chemioterapii (CTH) lub chemioradioterapii (CRTH). Znamiennie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z obserwacją wykazano u chorych poddawanych CTH uzupełniającej gemcytabiną (odsetek 5-letnich przeżyć 21% wobec 9%) lub fluorouracylem z folianem wapniowym (odsetek 5-letnich przeżyć 24% wobec 14%), przy czym chorzy lepiej tolerują terapię gemcytabiną.

Wartość uzupełniającej CRTH, samodzielnie lub w skojarzeniu z wcześniejszą CTH, oraz sekwencja i schemat leczenia są przedmiotem kontrowersji. Korzyści z CTH gemcytabiną z następową CRTH opartą na fluorouracylu mogą odnosić chorzy z guzami głowy trzustki, guzami o wielkości powyżej 3 cm, a zwłaszcza po resekcjach R1 lub resekcjach z wąskim marginesem radialnym (< 1 mm).

#### Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego

U około 40% chorych rak trzustki rozpoznawany jest w stadium zaawansowania miejscowego. W tej grupie mieszczą się nowotwory nieresekcyjne, nowotwory o granicznej resekcyjności oraz potencjalnie resekcyjne. Nie ma ustalonego standardu postępowania, a zalecenia opierają się na często sprzecznych wynikach badań i ekstrapolacji obserwacji z leczenia innych nowotworów. Wybór strategii leczenia zależy od stanu sprawności, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym. Możliwości leczenia chorych z miejscowo

zaawansowanym rakiem trzustki obejmują: paliatywną CTH, indukcyjną CTH z następową CRTH, indukcyjną CRTH lub leczenie wyłącznie objawowe.

O ile metaanalizy badań wykazały, że CRTH wobec samodzielnej radioterapii lub leczenia objawowego wydłuża czas całkowitego przeżycia, nie wykazano przewagi CRTH nad CTH. W CRTH zaleca się stosowanie fluoropirymidyny, a ze względu na gorszą tolerancję i wątpliwą korzyść stosowanie CRTH z gemcytabiną nie ma uzasadnienia. U chorych kwalifikujących się do leczenia skojarzonego wartościowe wydaje się wykorzystanie sekwencyjnej CTH i CRTH. Warunkiem rozpoczęcia CRTH jest uzyskanie przynajmniej stabilizacji po 3-miesięcznym leczeniu gemcytabiną. Takie postępowanie pozwala na wyselekcjonowanie chorych, którzy mogą odnieść korzyści z leczenia skojarzonego, natomiast zaoszczędza chorym z nowotworem o agresywnym przebiegu niepotrzebnej radioterapii.

Leczenie indukcyjne (CRTH lub CTH z następową CRTH) może zwiększyć szansę na wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego u chorych z guzami o granicznej resekcyjności, chociaż szansa na przeprowadzenie doszczętnej resekcji oraz wydłużenie przeżycia jest niewielka. Stosowanie leczenia indukcyjnego u chorych z guzami potencjalnie resekcyjnymi, poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane.

U niektórych chorych niekwalifikujących się do operacji złagodzenie objawów choroby i poprawę jakości życia można uzyskać dzięki zastosowaniu endoskopowego protezowania zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego.

W zmianach uznanych śródoperacyjnie za bezwzględnie nieresekcyjne (bez przerzutów odległych), które powodują zwężenie dwunastnicy lub przewodu żółciowego wspólnego (żółtaczką mechaniczną) lub zagrażają jego wystąpieniem, należy wykonać podwójne zespolenia omijające żołądkowo-jelitowe (również profilaktycznie) i żółciowo-jelitowe.

### Leczenie paliatywne

Podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki jest CTH. **Do niedawna za standard uznawano monoterapię gemcytabiną.** Pomimo niewielkiej częstości odpowiedzi obiektywnych (11%) część chorych (27%) odnosi kliniczne korzyści z leczenia w postaci kontroli objawów. W badaniach III fazy nie wykazano, aby dodanie pochodnej platyny, irynotekanu lub fluoropirymidyny do gemcytabiny znacząco wpływało na czas przeżycia.

Wyniki metaanalizy wskazują na możliwą przewagę skojarzenia gemcytabiny z kapecytabiną lub pochodną platyny wobec samej gemcytabiny u chorych w dobrym stanie sprawności. Erlotynib dodany do gemcytabiny w pierwszej linii leczenia istotnie zwiększa jego toksyczność i nieznacznie wydłuża czas przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia. Ponieważ gemcytabina metabolizowana jest w wątrobie, gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 raza górną granicę normy pomimo protezowania dróg

żółciowych, możliwą opcją leczenia jest CTH z użyciem fluoropirymidyny z oksaliplatyną (np. FOLFOX).

U chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (PS0 lub 1) można rozważać stosowanie CTH wielolekowej schematem FOLFIRINOX.

Wykazano, że leczenie według schematu FOLFIRINOX umożliwia potrojenie odsetka odpowiedzi obiektywnej (32% wobec 9%), podwojenie czasu wolnego od progresji (6,4 wobec 3,3 miesiąca) oraz znaczące (mediana – 11,1 wobec 6,8 miesiąca) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z monoterapią gemcytabiną. Odsetek przeżyć 1-rocznych w grupie otrzymującej FOLFIRINOX wynosił 48% wobec 21% w grupie poddanej monoterapii gemcytabiną. Stosowanie CTH według schematu FOLFIRINOX wiąże się jednak ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. FOLFIRINOX jest schematem o największej skuteczności w leczeniu raka trzustki, jednak jego rutynowe stosowanie w pierwszej linii CTH ogranicza jego wysoka toksyczność.

Ostatnio opublikowano wyniki badania III fazy wskazują na korzyść z **dołączenia do gemcytabiny nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą)**. Zastosowanie takiego skojarzenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji (mediana 5,5 wobec 3,7 miesiąca) i czas całkowitego przeżycia (mediana 8,7 wobec 6,6 miesiąca) wobec monoterapii gemcytabiną (odsetek przeżyć 1-rocznych, odpowiednio, 35% i 22%). Terapia dwulekowa wiąże się z istotnie większą częstością neutropenii, a także polineuropatii i zespołu zmęczenia.

Wartość CTH wielolekowej (zamiast CRTH w leczeniu wstępnym guzów granicznie resekcyjnych) nie została oceniona.

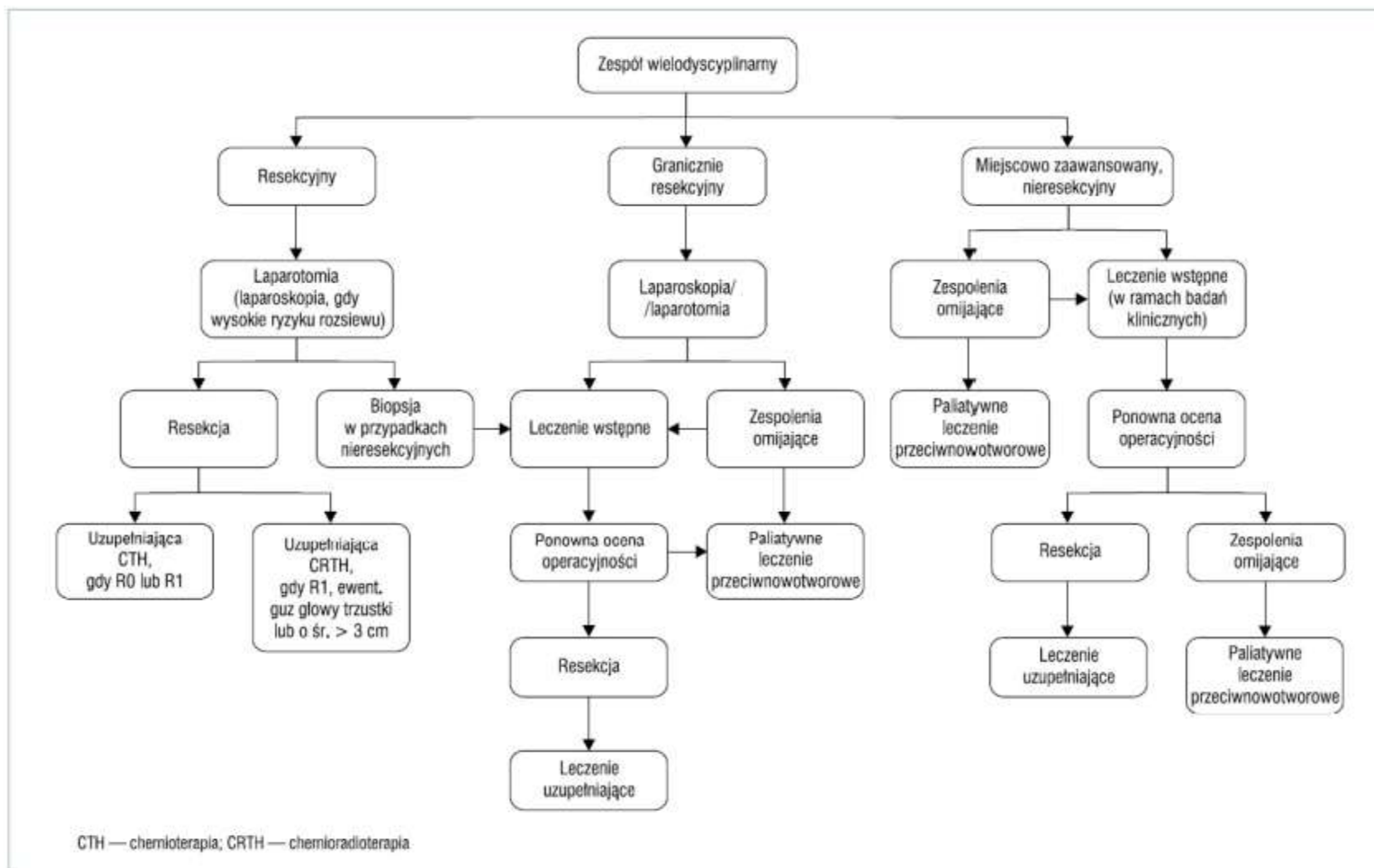
Chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, ponieważ nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Jednak u wybranych chorych leczonych wcześniej gemcytabiną (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważać zastosowanie skojarzenia fluorouracylu z oksaliplatyną. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH gemcytabiną.

Zasadniczym celem paliatywnego leczenia raka trzustki jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej radioterapii. U chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolizy splotu trzewnego.

W każdym przypadku należy prowadzić bardzo staranne leczenie objawowe.<sup>3</sup>

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania u chorych na raka trzustki w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych wg wytycznych PUO z 2013 r.

Ryc. 7. Postępowanie u chorych na raka trzustki w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych (wytyczne PUO 2013 r.).3



Według wytycznych PUO z 2013 roku w leczeniu raka trzustki stosuje się schematy chemioterapii przedstawione na poniższym rysunku.

**Ryc. 8. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka trzustki (wytyczne PUO 2013 r.).<sup>3</sup>**

<b>Gemcytabina</b> (w leczeniu uzupełniającym): 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15.; 6 kursów co 28 dni
<b>Fluorouracyl z LV</b> (w leczeniu uzupełniającym): folinian wapniowy 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.–5.; fluorouracyl 425 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1.–5.; 6 kursów co 28 dni
<b>Gemcytabina:</b> 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 — w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni
<b>Gemcytabina z erlotynibem:</b> 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)
<b>FOLFIRINOX:</b> 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
<b>Nab-paklitaksel z gemcytabiną:</b> nab-paklitaksel 125 mg/m <sup>2</sup> , dzień 1., 8. i 15., gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> , dzień 1., 8. i 15.; co 28 dni
<b>Oksaliplatyna z fluorouracylem</b> (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 tygodni

### 2.9.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014)

Według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2014 roku lekami stosowanymi w chemioterapii raka trzustki są:

- kapecytabina;
- cisplatyna;
- docetaksel;
- 5-fluorouracyl;
- gemcytabina;
- chlorowodorek irynotekanu;
- oksaliplatyna;
- **nab-paklitaksel.**<sup>37</sup>

#### Zasady chemioterapii

Leczenie systemowe jest stosowane jako terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa oraz w terapii chorych z lokalnie zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem trzustki lub rakiem trzustki z przerzutami.

Według wytycznych NCCN akceptowanymi schematami chemioterapii skojarzonej u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności są:

- FOLFIRINOX (kategoria 1);†
- **gemcytabina + nab-paklitaksel** (kategoria 1);†
- gemcytabina + erlotynib (kategoria 1);†
- inne leczenie skojarzone zawierające gemcytabinę (gemcytabina + kapecytabina - kategoria 2A†, gemcytabina + cisplatyna - w szczególności u chorych z rakiem dziedzicznym - kategoria 2A);†
- gemcytabina w monoterapii (kategoria 1);†
- kapecytabina lub 5-fluorouracyl (kategoria 2B);†
- fluoropirymidyna + oksaliplatyna (kategoria 2B).†

FOLFIRINOX i gemcytabina + nab-paklitaksel stanowią schematy preferowane (kategoria 1).†

Według wytycznych NCCN akceptowalnymi schematami monoterapii w ramach chemioterapii u chorych ze słabym stanem sprawności są:

- gemcytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 30 minut, raz w tygodniu przez 3 tygodnie, co 28 dni (kategoria 1);†
- stała dawka gemcytabiny (10 mg/m<sup>2</sup>/min) może stanowić substytut standardowego 30-minutowego wlewu (kategoria 2B);†
- kapecytabina lub ciągły wlew 5-fluorouracylu (kategoria 2B).†

Według wytycznych NCCN druga linia leczenia chemioterapią może zawierać gemcytabinę (u chorych wcześniej leczonych terapią zawierającą fluoropirymidynę) lub fluoropirymidynę (u chorych wcześniej leczonych terapią zawierającą gemcytabinę).

Oprócz leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki leczenie skojarzone **gemcytabiną i nab-paklitakselem** może być stosowane u chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności. Rekomendacje dla leczenia skojarzonego gemcytabiną i nab-paklitakselem w tej populacji chorych są oparte na ekstrapolacji wyników randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z przerzutowym rakiem trzustki.

Według wytycznych NCCN akceptowalnymi schematami w ramach chemioterapii neoadjuwantowej są FOLFIRINOX lub **gemcytabina + nab-paklitaksel**.<sup>38</sup>

### 2.9.3 European Society for Medical Oncology/European Society of Digestive Oncology (ESMO/ESDO 2012)

Według wytycznych *European Society for Medical Oncology/European Society of Digestive Oncology* (ESMO/ESDO) z 2012 roku celem leczenia raka trzustki jest

---

† kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.



radikalne leczenie chirurgiczne u chorych z rakiem we wczesnym stadium, głównie stadium I i w niektórych przypadkach stadium II. W pozostałych przypadkach celem leczenia jest łagodzenie objawów związanych z rakiem.

#### Terapia adjuwantowa:

Po zabiegu chirurgicznym zaleca się chemioterapię gemcytabiną lub 5-fluorouracylem przez 6 miesięcy.

Rola adjuwantowej chemioradioterapii jest kontrowersyjna. Z tego względu jej stosowanie powinno być ograniczone do badań klinicznych.

#### Terapia neoadjuwantowa:

U chorych z nowotworem nieresekcyjnym zaleca się stosowanie terapii gemcytabiną w standardowej dawce (1000 mg/m<sup>2</sup> przez 30 minut).

#### Leczenie chorych ze stopniem IV zaawansowania nowotworu:

U chorych z przerzutowym rakiem trzustki gemcytabina jest uzasadnioną opcją terapeutyczną i stanowi standardowe postępowanie w ramach chemioterapii.

Leczenie skojarzone gemcytabiną i innymi lekami cytotoksycznymi, takimi jak 5-fluorouracyl lub kapecytabina, irynotekan, cisplatyna lub oksaliplatyna nie powoduje znaczących dodatkowych korzyści w przeżyciu całkowitym i nie powinno być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki.

Leczenie schematem FOLFIRINOX związane jest ze znaczną poprawą przeżycia całkowitego u chorych ze stopniem IV zaawansowania nowotworu i może być rozważone jako opcja terapeutyczna u chorych  $\leq 75$  roku życia z dobrym stanem sprawności i poziomem bilirubiny  $\leq 1,5$  górnej granicy normy.

Chorzy z przerzutowym rakiem trzustki mogą być leczeni chemioterapią skojarzoną zawierającą gemcytabinę i erlotynib, jednak stosowanie erlotynibu powinno być kontynuowane jedynie u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia.

Leczenie skojarzone 5-fluorouracylem i oksaliplatyną może być rozważone jako opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia, po terapii gemcytabiną stosowanej w pierwszej linii.

U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX w pierwszej linii, którzy mogą przyjmować chemioterapię drugiej linii, można rozważyć leczenie gemcytabiną.<sup>39</sup>

W wytycznych nie uwzględniono nab-paklitakselu, gdyż w momencie ich tworzenia nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu raka trzustki.

## 2.9.4 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2001)

Leczenie raka trzustki było przedmiotem następujących wytycznych *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE UK)*<sup>40</sup>:

### Wytyczne stosowania gemcytabiny u chorych z rakiem trzustki:

Gemcytabina może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i stanem sprawności w skali Karnofskiego  $\geq 50$ , kiedy powinno być stosowane leczenie pierwszą linią chemioterapii.

Gemcytabina nie jest rekomendowana u chorych kwalifikujących się do potencjalnego zabiegu chirurgicznego lub u chorych ze stanem sprawności w skali Karnofskiego  $< 50$ .

Nie ma wystarczających dowodów dotyczących stosowania gemcytabiny w drugiej linii leczenia u chorych z gruczolakorakiem trzustki.<sup>41</sup>

W przygotowaniu są wytyczne dotyczące stosowania **nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną** w nieleczonym, przerzutowym raku trzustki (brak podanej przewidywanej daty publikacji),<sup>42</sup> nimotuzumabu w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka trzustki<sup>43</sup> oraz liposomalnej cisplatyny w skojarzeniu z gemcytabiną w nieleczonym, przerzutowym raku trzustki.<sup>44</sup> Opracowanie wytycznych dotyczących stosowania masytynibu w lokalnie zaawansowanym i przerzutowym raku trzustki zostało zawieszona.<sup>45</sup>

## 2.9.5 Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych w odniesieniu do stosowanych schematów chemioterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka trzustki.

**Tab. 10. Schematy chemioterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka trzustki w wytycznych.**

Wytyczne	Schematy chemioterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka trzustki
Polska (Szczeklik 2013)	<b>Gemcytabina</b> jest lekiem stosowanym w chemioterapii chorych na raka trzustki w stadium zaawansowanym. Wraz z gemcytabiną stosuje się erlotynib lub kapecytabinę, co daje niewielką poprawę przeżywalności w porównaniu z leczeniem samą gemcytabiną.
Polska (Polska Unia Onkologii 2013)	Podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki jest CTH. Do niedawna za standard uznawano <b>monoterapię gemcytabiną</b> . Wyniki metaanalizy wskazują na możliwą przewagę skojarzenia gemcytabiny z kapecytabiną lub pochodną platyny wobec samej gemcytabiny u chorych w dobrym stanie sprawności. Erlotynib dodany do gemcytabiny w pierwszej linii leczenia istotnie zwiększa jego toksyczność i nieznacznie wydłuża czas przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia. Gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 raza górną granicę normy pomimo protezowania dróg żółciowych, możliwą opcją leczenia jest CTH z użyciem fluoropirymidyny z oksaliplatyną (np. FOLFOX).  U chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (PS0 lub 1) można rozważyć stosowanie CTH wielolekowej schematem FOLFIRINOX.

Wytyczne	Schematy chemioterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka trzustki
	<p>Innym schematem wielolekowym jest <b>skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitaksem</b>, ponieważ zastosowanie takiego skojarzenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji (mediana 5,5 wobec 3,7 miesiąca) i czas całkowitego przeżycia (mediana 8,7 wobec 6,6 miesiąca) wobec monoterapii gemcytabiną (odsetek przeżyć 1-roczych, odpowiednio, 35% i 22%). Terapia dwulekowa wiąże się z istotnie większą częstością neutropenii, a także polineuropatii i zespołu zmęczenia.</p>
<p>Stany Zjednoczone (NCCN 2014)</p>	<p>Akceptowalnymi schematami chemioterapii skojarzonej u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRINOX;</li> <li>• <b>gemcytabina + nab-paklitaksel</b>;</li> <li>• gemcytabina + erlotynib;</li> <li>• inne leczenie skojarzone zawierające gemcytabinę;</li> <li>• gemcytabina w monoterapii;</li> <li>• kapecytabina lub 5-fluorouracyl;</li> <li>• fluoropirymidyna + oksaliplatyna.</li> </ul> <p>FOLFIRINOX i <b>gemcytabina + nab-paklitaksel</b> stanowią schematy preferowane.</p> <p>Oprócz leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki leczenie skojarzone <b>gemcytabiną i nab-paklitaksem</b> może być stosowane u chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności (rekomendacje oparte na ekstrapolacji wyników randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z przerzutowym rakiem trzustki).</p> <p>W ramach chemioterapii neoadjuwantowej akceptowalnymi schematami są FOLFIRINOX lub <b>gemcytabina + nab-paklitaksel</b>.</p>
<p>Europa (ESMO/ESDO 2012)</p>	<p>U chorych z przerzutowym rakiem trzustki <b>gemcytabina</b> jest uzasadnioną opcją terapeutyczną i stanowi standardowe postępowanie w ramach chemioterapii.</p> <p>Leczenie schematem <b>FOLFIRINOX</b> związane jest ze znaczną poprawą przeżycia całkowitego u chorych ze stopniem IV zaawansowania nowotworu i może być rozważone jako opcja terapeutyczna u chorych <math>\leq 75</math> roku życia z dobrym stanem sprawności i poziomem bilirubiny <math>\leq 1,5</math> górnej granicy normy.</p> <p>Chorzy z przerzutowym rakiem trzustki mogą być leczeni chemioterapią skojarzoną zawierającą <b>gemcytabinę i erlotynib</b>, jednak stosowanie erlotynibu powinno być kontynuowane jedynie u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia.</p>
<p>Wielka Brytania (NICE 2001)</p>	<p><b>Gemcytabina</b> może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i stanem sprawności w skali Karnofskiego <math>\geq 50</math>, kiedy powinno być stosowane leczenie pierwszą linią chemioterapii.</p>

Zgodnie z opinią *Pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee* (pERC) standardem leczenia chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki jest przede wszystkim stosowanie gemcytabiny w monoterapii.<sup>46</sup> Wraz z gemcytabiną można stosować erlotynib lub kapecytabinę, co jednak daje niewielką poprawę przeżywalności w porównaniu z leczeniem samą gemcytabiną.<sup>2</sup> Bardziej intensywne leczenie schematem FOLFIRINOX powoduje znaczącą poprawę odpowiedzi

na leczenie, przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego. Terapia ta jest jednak zarezerwowana dla chorych młodszych i bez chorób współistniejących.<sup>46</sup> Stosowanie chemioterapii według schematu FOLFIRINOX wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. FOLFIRINOX jest schematem o największej skuteczności w leczeniu raka trzustki, jednak jego rutynowe stosowanie w pierwszej linii chemioterapii ogranicza jego toksyczność.<sup>3</sup> Przypuszcza się, że większość chorych nie będzie w stanie tolerować terapii schematem FOLFIRINOX w pierwszej linii. Zgodnie z opinią pERC istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba wprowadzenia bardziej skutecznej i bezpiecznej terapii w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.<sup>46</sup>

## 2.10 Rekomendacje refundacyjne

Rekomendacje NICE w leczeniu raka trzustki przedstawiono w rozdziale 2.9.4, natomiast rekomendacje AOTMiT – w rozdziale 6.

Podsumowanie opinii i rekomendacji agencji HTA oraz instytucji będących członkami INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)<sup>47</sup> dotyczących nab-paklitakselu w leczeniu raka trzustki przedstawiono poniżej.

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

W przygotowaniu są wytyczne dotyczące stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w nieleczonym, przerzutowym raku trzustki (brak podanej przewidywanej daty publikacji).<sup>42</sup>

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

HAS rekomenduje włączenie nab-paklitakselu na listę leków dostępnych w ramach leczenia szpitalnego, w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z przerzutowym rakiem trzustki.<sup>48,49</sup>

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

PBAC rekomenduje finansowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i  $\leq 2$  w skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*.<sup>50</sup>

- Rekomendacja AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group, Walia*)

AWMSG rekomenduje stosowanie nab-paklitakselu w ramach *NHS Wales* w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z przerzutowym rakiem trzustki.<sup>51</sup>

- Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium, Szkocja*)

Na podstawie decyzji z dnia 09.02.2015 r. SMC rekomenduje stosowanie nab-paklitakselu w ramach *NHS Scotland* w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z przerzutowym rakiem trzustki.<sup>52</sup>

- Rekomendacja CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada*)

*Pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee* (pERC) rekomenduje finansowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia chorych z lokalnie zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem trzustki i  $\leq 2$  w skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*.<sup>46</sup>

- Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy*)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>53</sup>

### 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest nab-paklitaksel w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki.

Szczegółowe dane dotyczące nab-paklitakselu przedstawiono poniżej.

#### 3.1 Nab-paklitaksel (Abraxane®)

##### 3.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące nab-paklitakselu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).<sup>54</sup>

**Tab. 11. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.**

Nazwa międzynarodowa	nab-paklitaksel
Nazwa handlowa	Abraxane®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, (L01CD01)
Postać	proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	fiolka zawiera 100/250 mg paklitakselu w postaci nanocząste czkowego kompleksu z albuminą (5 mg/ml)
Data dopuszczenia do obrotu	11 stycznia 2008
Data przedłużenia pozwolenia	11 stycznia 2013
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/07/428/001-2
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe Limited 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania

### 3.1.3 Zarejestrowane wskazania

- Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych.
- Monoterapia nab-paklitakselem jest wskazana w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami.
- Nab-paklitaksel w skojarzeniu z karboplatyną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.

### 3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Nab-paklitaksel powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego lekarza onkologa w jednostce służby zdrowia specjalizującej się w leczeniu środkami cytotoksycznymi. Nie należy zastępować go paklitakselem w innej formulacji.

#### Dawkowanie:

Zalecana dawka nab-paklitakselu w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.

Zalecana jednoczesna dawka gemcytabiny podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, niezwłocznie po zakończeniu podawania nab-paklitakselu, wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia gruczolaka trzustki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 12. Zmniejszenie dawkowania u pacjentów z gruczolakiem trzustki.**

Poziom dawki	Dawka nab-paklitakselu (mg/m <sup>2</sup> )	Dawka gemcytabiny (mg/m <sup>2</sup> )
Pełna dawka	125	1000
I poziom redukcji dawki	100	800
II poziom redukcji dawki	75	600
Jeżeli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki	Przerwać leczenie	Przerwać leczenie

Schematy zmiany dawkowania w przypadku wystąpienia neutropenii i (lub) trombocytopenii oraz innych działań niepożądanych u chorych z gruczolakiem trzustki przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W przypadku pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita  $>1$  do  $\leq 1,5$  x górna granica normy i aminotransferaza asparaginianowa [AST]  $\leq 10$  x górna granica normy) nie jest konieczna modyfikacja dawki, niezależnie od wskazania. U tych pacjentów należy stosować takie same dawki, jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie modyfikacji dawki u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Nie ma wystarczających danych pozwalających na określenie dawkowania u pacjentów z bilirubiną całkowitą  $>5$  x górna granica normy lub AST  $>10$  x górna granica normy, niezależnie od wskazania.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

W przypadku pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny  $\geq 30$  do  $<90$  ml/min) nie jest konieczna modyfikacja początkowej dawki nab-paklitakselu. Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie modyfikacji dawki nab-paklitakselu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (szacowany klirens kreatyniny  $<30$  ml/min).

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej nie ma konieczności innych modyfikacji dawkowania niż te, które dotyczą wszystkich pacjentów.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nab-paklitakselu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma uzasadnienia stosowania nab-paklitakselu w populacji pediatrycznej we wskazaniu przerzutowy rak piersi, gruczolakorak trzustki lub nie drobnokomórkowy rak płuc.

### Sposób podawania

Przygotowaną do użycia zawiesinę nab-paklitakselu należy podawać dożylnie, poprzez zestaw do infuzji zawierający filtr 15  $\mu\text{m}$ . Po podaniu zaleca się przepłukać linię dożylną 9 mg/ml (0,9%) roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań, aby zapewnić całkowite podanie dawki.

### **3.1.5 Mechanizm działania**

Paklitaxel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy



komórki. Poza tym, paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.

Nab-paklitaksel zawiera nanocząsteczki wielkości około 130 nm zbudowane z albuminy surowicy ludzkiej i paklitakselu, w których paklitaksel występuje w postaci niekrystalicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów albuminy z paklitaksem wielkości 10 nm. Albumina jest znanym czynnikiem ułatwiającym śródbłonkową, kaweolarną transcytozę składników osocza. Badania *in vitro* wykazały, że obecność albuminy w produkcie Abraxane usprawnia transport paklitakselu przez komórki śródbłonka. Podejrzewa się, że usprawniony kaweolarny transport przez błony komórkowe odbywa się za pośrednictwem receptora albuminy gp-60 oraz, że w okolicy guza następuje zwiększone gromadzenie się paklitakselu dzięki białku SPARC (ang. *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine*), które wiąże się z albuminą.

### 3.1.6 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- laktacja;
- pacjenci, u których przed leczeniem liczba neutrofilów była  $< 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>.

### 3.1.7 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka na przedawkowanie paklitakselu. W wypadku przedawkowania należy pacjenta ściśle obserwować. Leczenie należy skierować na główne przewidywane objawy toksyczności, tzn. zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie śluzówki i neuropatię obwodową.

### 3.1.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem nab-paklitakselu były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów/ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nab-paklitakselu podano w poniższej tabeli.

Zastosowano następujące kategorie częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Gruczolakorak trzustki (nab-paklitaksel stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną)

Występowanie działań niepożądanych oceniano u 421 pacjentów otrzymujących nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną oraz u 402 pacjentów otrzymujących jedynie gemcytabinę w ramach systemowej terapii pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki, w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III. W poniższej tabeli wymienione zostały działania niepożądane obserwowane u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki otrzymujących nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną.

**Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia nab-paklitaksellem w skojarzeniu z gemcytabiną (N=421).**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Często:</i> Posocznica, zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia <i>Często:</i> Pancytopenia <i>Niezbyt często:</i> Zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo często:</i> Odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	<i>Bardzo często:</i> Bezsenność, depresja <i>Często:</i> Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Bardzo często:</i> Neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy <i>Niezbyt często:</i> Porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia oka	<i>Często:</i> Nasilone łzawienie <i>Niezbyt często:</i> Torbielowaty obrzęk płamki
Zaburzenia serca	<i>Często:</i> Zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często:</i> Niedociśnienie, nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Bardzo często:</i> Duszność, krwawienie z nosa, kaszel <i>Często:</i> Zapalenie pęcherzyków płucnych, zatkanie nosa <i>Niezbyt często:</i> Suchość w gardle, suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często:</i> Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu <i>Często:</i> Zapalenie jamy ustnej, niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Często:</i> Zapalenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Bardzo często:</i> Łysienie, wysypka <i>Często:</i> Świąd, suchość skóry, zaburzenia paznokci, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Bardzo często:</i> Ból kończyn, ból stawów, ból mięśni <i>Często:</i> Osłabienie mięśni, ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Często:</i> Ostra niewydolność nerek <i>Niezbyt często:</i> Zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często:</i> Zmęczenie, obrzęki obwodowe, gorączka, osłabienie, dreszcze

Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> Odczyn w miejscu wstrzyknięcia <i>Bardzo często:</i> Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej <i>Często:</i> Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
-----------------------	---

W tym randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III z grupą kontrolną, działania niepożądane, które w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku prowadziły do zgonu, wystąpiły u 4% pacjentów otrzymujących nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną i u 4% pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 4 Komparatory

Zgodnie rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: analiza powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologią opcjonalną stanowi procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Refundowaną technologią opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.<sup>55</sup>

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”<sup>1</sup>

Według wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku w leczeniu raka trzustki w ramach chemioterapii można stosować:

- gemcytabinę;
- fluorouracyl z folinianem wapniowym;
- gemcytabinę z erlotynibem;
- schemat FOLFIRINOX;
- nab-paklitaksel z gemcytabiną.

W drugiej linii leczenia chemioterapią u wybranych chorych leczonych wcześniej gemcytabiną (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważyć zastosowanie skojarzenia fluorouracylu z oksaliplatyną, natomiast u chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę gemcytabiną.<sup>3</sup>

Według międzynarodowych wytycznych NCCN z 2014 roku akceptowalnymi schematami chemioterapii skojarzonej u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności, poza leczeniem skojarzonym gemcytabiną i nab-paklitaksellem, są:

- FOLFIRINOX;
- gemcytabina + erlotynib;
- inne leczenie skojarzone zawierające gemcytabinę;
- gemcytabina w monoterapii;
- kapecytabina lub 5-fluorouracyl;
- fluoropirymidyna + oksaliplatyna.<sup>37</sup>

Obecnie spośród wymienionych leków w Polsce w analizowanym wskazaniu obok gemcytabiny refundowane są: cisplatyna, fluorouracyl, irynotekan i oksaliplatyna.<sup>56</sup>

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (patrz poniższa tabela). **Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii z 2013 r. rutynowe stosowanie schematu FOLFIRINOX w pierwszej linii chemioterapii ogranicza jego toksyczność.**<sup>3</sup> Przypuszcza się, że większość chorych nie jest w stanie tolerować terapii schematem FOLFIRINOX w pierwszej linii.<sup>46</sup>

**Tab. 14. Odsetki chorych stosujących poszczególne schematy chemioterapii w I linii leczenia raka trzustki w Polsce.**

Schemat chemioterapii	Odsetek chorych
Gemcytabina w monoterapii	■
Leczenie skojarzone zawierające gemcytabinę*	■
FOLFIRINOX	■

\* gemcytabina + kapecytabina, gemcytabina + erlotynib, gemcytabina + cisplatyna, gemcytabina + fluorouracyl, gemcytabina + oksaliplatyna.

Ze względu na częściowy brak refundacji (brak refundacji dla kapecytabiny i erlotynibu w analizowanym wskazaniu) i ograniczone stosowanie chemioterapii skojarzonej zawierającej gemcytabinę, można przyjąć, że nie będzie ona stanowić alternatywy dla nab-paklitakselu. Tym samym, oceniana interwencja nie będzie zastępować leczenia skojarzonego opartego o gemcytabinę, a więc leczenie skojarzone (tzw. „dublety”) nie stanowią komparatora dla nab-paklitakselu.

Według wytycznych ESMO/ESDO z 2012 roku gemcytabina stanowi standardowe postępowanie w ramach chemioterapii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki.<sup>39</sup>

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych zawartą w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. i Rekomendacji nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, gemcytabina w monoterapii jest obecnie powszechnie stosowaną, najtańszą metodą leczenia zaawansowanego raka gruczołowego trzustki.<sup>57,58</sup>

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na znacznie większą częstość stosowania gemcytabiny w monoterapii niż pozostałych schematów leczenia w warunkach Polskich, jako podstawowy komparator dla nab-paklitakselu przyjęto monoterapię gemcytabiną.

## 4.1 Gemcytabina

### 4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gemcytabiny na przykładzie preparatu Gemcitabine Accord (podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Limited). Dane dotyczące analizowanego leku opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).<sup>59</sup>

**Tab. 15. Zestawienie danych dotyczących gemcytabiny.**

Nazwa międzynarodowa	gemcytabina
Nazwa handlowa	Gemcitabine Accord
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05.
Postać	proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	fiolka zawiera chlorowodorek gemcytabiny, co odpowiada 1g gemcytabiny
Data dopuszczenia do obrotu	15.02.2010
Data przedłużenia pozwolenia	15.02.2010
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	16488

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare Limited,  
Sage House,  
319, Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, Wielka Brytania

#### 4.1.2 Zarejestrowane wskazania

- **Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.**
- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.
- Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.
- Gemcytabina w skojarzeniu z paklitaksem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej antracykliny i (lub) w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania. Poprzednia chemioterapia powinna obejmować leczenie antracyklinami, chyba że jest to klinicznie przeciwwskazane.

#### 4.1.3 Dawkowanie i sposób podania

W leczeniu raka trzustki zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, 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.

#### 4.1.4 Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan

(dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

#### **4.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.  
Karmienie piersią.

#### **4.1.6 Działania niepożądane**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z lub bez towarzyszących wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10-40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), alergiczna wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym swędzeniem u 10% pacjentów.

Szczegółowe dane przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



## 5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:<sup>60</sup>

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).<sup>‡</sup>

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na randomizowanych badaniach klinicznych (ang. *randomized controlled trial*) uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ .

---

<sup>‡</sup>Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

## 6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT

Rada Przejrzystości **uważa za zasadne usunięcie** świadczenia obejmującego podawanie **nab-paklitakselu** (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: **C25 (nowotwór złośliwy trzustki)**, **C25.0 (głowa trzustki)**, **C25.8 (zmiana przekraczająca granice trzustki)**, **C25.9 (trzustka, umiejscowienie nieokreślone)** realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Wyniki badania klinicznego III fazy wskazują, że w leczeniu chorych na rozlanego raka gruczołowego trzustki nab-paclitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną wykazuje nieznacznie większą skuteczność w porównaniu z samodzielnie prowadzoną chemioterapią gemcytabiną.<sup>61</sup> Prezes Agencji **rekomenduje usunięcie** z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie **nab-paklitakselu** (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: **C25 (nowotwory złośliwe trzustki)**, **C25.0 (nowotwór złośliwy trzustki - głowa trzustki)**, **C25.8 (nowotwór złośliwy trzustki - zmiana przekraczająca granice trzustki)**, **C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki - nieokreślone)**. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że wyniki badania klinicznego III fazy Hoff 2013 wskazują na nieznacznie większą skuteczność schematu nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z monoterapią gemcytabiną w leczeniu chorych na raka gruczołowego trzustki. Miarą tego jest wydłużenie mediany czasu przeżycia o 1,8 miesiąca i wymierna redukcja ryzyka zgonu (RR=0.72). Stosunkowo niewielki zysk kliniczny i wysoki koszt leczenia nab-paklitakselem sprawia jednak, że według analiz farmakoekonomicznych inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów dla tej terapii znacząco przekracza ustawowy próg efektywności dla technologii medycznych w Polsce.<sup>62</sup>

Zidentyfikowano następujące rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia raka trzustki:

- Rada Przejrzystości **uważa za zasadne zakwalifikowanie** świadczenia opieki zdrowotnej **„Fosforan etopozydu - podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10”** jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w zakresie wskazań określonych w tabeli (m.in. ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.4, C25.7, C25.8, C25.9), w ramach wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

z rozpoznaniem według ICD-10, który stanowi załącznik nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. poz. 1520 z późn.zm.).<sup>63</sup>

- Rada Konsultacyjna **uważa za zasadne usunięcie** świadczenia gwarantowanego „leczenie **przerzutowego raka trzustki** przy wykorzystaniu produktu leczniczego **erlotynib** (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych. 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.<sup>64</sup> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”.<sup>65</sup>
- Rada Przejrzystości **uważa za zasadne objęcie refundacją** leków zawierających substancję czynną **irinotecani hydrochloridum trihydricum** we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: określonych kodami ICD- 10: **C25 (nowotwór złośliwy trzustki): C25.0 (głowa trzustki), C25.1 (trzon trzustki), C25.2 (ogon trzustki), C25.3 (przewód trzustkowy), C25.7 (inna część trzustki), C25.8 (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 (trzustka, nieokreślona)**. Rada Przejrzystości **uważa za niezasadne objęcie refundacją** niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną **irinotecani hydrochloridum trihydricum** we wskazaniu odmiennym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonego kodem ICD-10: **C25.4 (część wewnątrzwydzielacza trzustki)**. Umiarkowanej jakości dane kliniczne wskazują na użyteczność monoterapii irynotekaniem w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnych (ze względu na zaawansowanie miejscowe i/lub przerzuty) nowotworów trzustki. Skuteczność irinotekanu wykazano u chorych z nieoperacyjnym rakiem trzustki poddanych chemoterapii wielolekowej FOLFIRINOX w pierwszej linii leczenia. Zaobserwowano wydłużenie przeżycia całkowitego a także czasu wolnego od progresji choroby. Irinotekan 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. Brak dowodów naukowych na przydatność leków zawierających substancję czynną irydotekan w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki

wywodzących się z układu wewnątrzwydzielniczego (nowotwory neuroendokrynne). W tej grupie nowotworów, o bardzo zróżnicowanej aktywności hormonalnej stosuje się inne metody leczenia oparte głównie o analogi somatostatyny.<sup>66</sup>

- Rada Przejrzystości **uważa za niezasadne usunięcie** 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. 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.<sup>67</sup> Prezes Agencji **nie rekomenduje usunięcia** z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej **irinotekanu** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów **ICD-10: C25.0; C25.2 (nowotwory złośliwe głowy i trzonu trzustki)**. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irinotekan, 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.<sup>68</sup>
- Rada Przejrzystości **uważa za niezasadne usunięcie** leków zawierających substancję czynną **irinotekan** 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 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Rada Przejrzystości uważa za zadane usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Irinotekan 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. Brak jest przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.<sup>57</sup> Prezes Agencji, przychyłając

się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irinotekan 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 i nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.<sup>58</sup>

- Rada Przejrzystości **uważa za niezasadne usunięcie** 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. 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.<sup>69</sup> Prezes Agencji **nie rekomenduje usunięcia** z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej **kapecytabiny** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu **ICD-10 C25.1**. 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 statystycznie 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. 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.<sup>70</sup>
- Prezes Agencji **rekomenduje usunięcie** z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie **kapecytabiny** we wskazaniu określonym kodem **ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone)**, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. 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.<sup>71</sup>

- Rada Przejrzystości **uważa za zasadne usunięcie** świadczenia obejmującego podawanie **sunitynibu** w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu **ICD-10: C25.8 (zmiana przekraczająca granice trzustki)**, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Sunitynib w II linii leczenia chorych na raka gruczołowego trzustki przekraczającego granice narządu, w porównaniu do poddanych jedynie obserwacji, wykazuje minimalną aktywność, zarówno pod względem wpływu na przeżycie całkowite, jak i czas wolny od progresji. Jednak wyniki leczenia chorych na raka przekraczającego granice trzustki przy użyciu sunitynibu z gemcytabiną, w II linii leczenia, względem monoterapii gemcytabiną, wykazują brak istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji guza oraz przeżycia całkowitego. Wskazuje to na marginalną skuteczność sunitynibu w mono i polichemioterapii w porównaniu ze standardowym leczeniem gruczołowego raka trzustki. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania sunitynibu w leczeniu raka gruczołowego trzustki, określonego kodami ICD-10: C25, z rozszerzeniem C25.8.<sup>72</sup>
- 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”. 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 gruczołowego raka trzustki.<sup>73</sup> Prezes Agencji **rekomenduje usunięcie** z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej **sunitynibu** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu **ICD-10 C25.9 - nowotwór złośliwy (trzustka, nie określona)**. Wyniki odnalezionych badań wykazywały małą skuteczność zastosowania sunitynibu w miejscowo zaawansowanym i przerzutowym rakiem gruczołowym trzustki. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych, które odnosiłyby się do stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym rozpoznaniu.<sup>74</sup>
- 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 neuroendokrynalnych trzustki** nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. 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 neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.<sup>75</sup> 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 neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.<sup>76</sup>

- Prezes Agencji **nie rekomenduje usunięcia** z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego **streptozocyny** w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu **ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki)**. Autorzy odnalezionego przeglądu badań naukowych podkreślają, że chemioterapia nowotworów trzustki oparta o streptozocynę (zarówno w monoterapii jak i w schematach wielolekowych) odgrywa ważną rolę w leczeniu pacjentów. W badaniach klinicznych dowiedziono wyższości streptozocyny w porównaniu z innymi interwencjami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie. Odnalezione rekomendacje kliniczne (Polska Unia Onkologii 2011, *National Comprehensive Cancer Network* 2013, *European Society for Medical Oncology* 2012) dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynych odnosiły się pozytywnie do stosowania streptozocyny. Docelowo Prezes sugeruje rozważenie umieszczenia streptozocyny w Wykazie substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. NR 45, poz. 271, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10, który określa załącznik nr 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. z 213 r., poz. 1520).<sup>77</sup>
- Rada Przejrzystości **uważa za zasadne usunięcie** 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”. 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 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)”.<sup>78</sup> Prezes Agencji **rekomenduje usunięcie** z wykazu świadczeń gwarantowanych, 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 (**nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe głowy trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe ogona trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone**). 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.<sup>79</sup>

- Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>80</sup> **nie rekomenduje usunięcia** z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej; podanie **ewerolimusu** w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych **nowotworów neuroendokrynych trzustki** u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednika punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji, oraz przeżycie całkowite). Prezes Agencji akceptuje sugestie Rady Przejrzystości odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.<sup>81</sup>
- Prezes Agencji rekomenduje **zakwalifikowanie** świadczenia: **„obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”** jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniach: pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w kościach długich, szkielecie kostnym klatki piersiowej i miednicy; pojedyncze albo mnogie ogniska przerzutowe w płucach; pojedyncze albo mnogie ogniska raka w wątrobie i ogniska przerzutowe; **miejscowo zaawansowany rak trzustki** i gruczołu krokowego. Wycena świadczenia powinna zostać określona na poziomie innych metod teleradioterapii. Wyniki badań wskazują, że oceniana technologia we wnioskowanych wskazaniach jest narzędziem skutecznym, o niskim odsetku zdarzeń niepożądanych i stanowi wartościowe uzupełnienie dotychczas stosowanych metod leczenia. Popierając stanowisko Rady Przejrzystości, ze względu na brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na



przewagę wnioskowanej technologii nad alternatywnymi interwencjami, Prezes Agencji sugeruje, aby wycenę świadczenia ustalić na poziomie innych technik teleradioterapii.<sup>82</sup>

## 7 Dotychczasowe finansowanie

Abraxane® nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Gemcytabina jest refundowana w ramach katalogu C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 1020.0 Gemcitabinum (poziom refundacji: 100%; kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny).<sup>56</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty gemcytabiny.

**Tab. 16. Preparaty gemcytabiny w ramach grupy limitowej 1020.0.<sup>56</sup>**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemcit, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
Gemcit, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224	69,12	72,58	72,58	bezpłatne	0
Gemcit, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143	135	141,75	141,75	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 200 mg	1 fiol.	5909990765577	18,36	19,28	19,28	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584	70,2	73,71	73,71	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868	124,2	130,41	130,41	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,4	204,12	204,12	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, 200 mg*	1 fiol.	5909990850297	20,74	21,78	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, 1 g*	1 fiol.	5909990850365	64,1	67,31	67,31	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	140,4	147,42	147,42	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
mg/ml							
Gemliquid, 200 mg	1 fiola 20 ml	5909990770052	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemliquid, 1000 mg	1 fiola 100 ml	5909990770076	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, 200 mg	1 fiola 5 ml	5909990870998	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemsol, 1000 mg	1 fiola 25 ml	5909990871032	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, 2000 mg	1 fiola 50 ml	5909990871049	378	396,9	208,66	bezpłatne	0

\* brak refundacji w leczeniu raka trzustki.

## 7.1 Uzasadnienie grupy limitowej

Nab-paklitaksel (Abraxane®, Celgene) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.<sup>56</sup>

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Abraxane® ze środków publicznych we wskazaniu refundacyjnym zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych dla dostępnej prezentacji leku: proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka 100 mg.<sup>54</sup>

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.<sup>83</sup>

Nab-paklitaksel nie spełnia powyższych kryteriów, ze względu na brak istniejącej grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania.<sup>56</sup> Tym samym, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.<sup>83</sup>

**W związku z powyższym, nab-paklitaksel kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>83</sup>



[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w połączeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tab. 20. Kontekst kliniczny w g schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nab-paklitaksel (Abraxane®, Celgene) w połączeniu z gemcytabiną</li> </ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>gemcytabina</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS);</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.0. (ocena niezależna i ocena badacza);</li> <li>odsetek chorych z kontrolowaną chorobą;</li> <li>czas od utraty kontroli choroby;</li> <li>odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9 o co najmniej 20% i 90%;</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,</li> <li>poszczególne zdarzenia niepożądane,</li> <li>zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math>.</li> </ul>



## Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja ICD 10 nowotworu złośliwego trzustki. <sup>5,6</sup> .....	9
Tab. 2. Definicje cech TNM w raku trzustki według UICC (7. edycja z 2010 r.). <sup>3</sup> .....	10
Tab. 3. Klasyfikacja zaawansowania raka trzustki według UICC (7. edycja z 2010 r.). <sup>3</sup> .....	10
Tab. 4. System klasyfikacji stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworów trzustki.....	11
Tab. 5. Liczby nowych zachorowań i współczynniki zachorowalności na raka trzustki na 100 000 osób w Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej w 2011 roku. <sup>8</sup> .....	14
Tab. 6. Liczba zachorowań na raka trzustki w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.....	16
Tab. 7. Liczba zgonów z powodu raka trzustki w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.....	18
Tab. 8. Współczynniki surowe zgonów i zachorowań na raka trzustki (C25) w latach 1999-2012 w Polsce.....	19
Tab. 9. Przeżycia odległe po zabiegach resekcyjnych stosowanych w raku trzustki.....	21
Tab. 10. Schematy chemioterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka trzustki w wytycznych.....	34
Tab. 11. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.....	38
Tab. 12. Zmniejszenie dawki u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.....	39
Tab. 13. Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną (N=421).....	42
Tab. 14. Odsetki chorych stosujących poszczególne schematy chemioterapii w I linii leczenia raka trzustki w Polsce.....	45
Tab. 15. Zestawienie danych dotyczących gemcytabiny.....	46
Tab. 16. Preparaty gemcytabiny w ramach grupy limitowej 1020.0. <sup>56</sup> .....	59
Tab. 17. Wnioskowana cena preparatu Abraxane® (proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 100 mg).....	62
.....	63
.....	63
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	64

## Spis ilustracji

Ryc. 1. Standaryzowane wg wieku współczynniki zachorowalności i umieralności na raka trzustki w 20 największych krajach europejskich.9.....	13
Ryc. 2. Liczby nowych zachorowań i współczynniki zachorowalności na raka trzustki na 100 000 osób w Zjednoczonym Królestwie Wielkiej Brytanii i Irlandii Północnej w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2009-2011.8.....	15
Ryc. 3. Liczba zachorowań na raka trzustki w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.....	16
Ryc. 4. Liczba zgonów z powodu raka trzustki w latach 1999-2011 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2012-2016.....	18
Ryc. 5. Współczynniki surowe zgonów na raka trzustki (C25) w latach 1999-2011 w Polsce.....	19
Ryc. 6. Współczynniki surowe zachorowań na raka trzustki (C25) w latach 1999-2011 w Polsce.....	20
Ryc. 7. Postępowanie u chorych na raka trzustki w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych (wytyczne PUO 2013 r.).3.....	30
Ryc. 8. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka trzustki (wytyczne PUO 2013 r.).3.....	31

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.].
  - <sup>2</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
  - <sup>3</sup> Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok.  
[http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_2014.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_2014.pdf) [dostęp 25.06.2015 r.]
  - <sup>4</sup> Wysocki W. Nowotwory złośliwe trzustki.  
<http://onkologia.mp.pl/chorobynowotworowe/88950,nowotwory-zlosliwe-trzustki.html> [dostęp 11.06.2015 r.]
  - <sup>5</sup> Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. International Classification Of Diseases. <http://icd10.pl/index4.php> [dostęp 11.06.2015 r.]
  - <sup>6</sup> Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10.  
<http://med.kalamazoo.pl/icd10/szukaj?q=C25> [dostęp 11.06.2015 r.]
  - <sup>7</sup> Wysocka J, Kruszyna T, Komorowski A, Wysocki W. Nowotwory części zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.).  
<http://www.mp.pl/onkologia/klasyfikacja-tnm/show.html?id=58467> [dostęp 11.06.2015 r.]
  - <sup>8</sup> Cancer Research UK. Pancreatic cancer incidence statistics.  
<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/pancreas/incidence/uk-pancreatic-cancer-incidence-statistics> [dostęp 11.06.2015 r.]
  - <sup>9</sup> GLOBOCAN 2012.  
[http://globocan.iarc.fr/old/bar\\_sex\\_site.asp?selection=23090&title=Pancreas&statistic=2&populations=4&window=1&grid=1&info=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0](http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site.asp?selection=23090&title=Pancreas&statistic=2&populations=4&window=1&grid=1&info=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0) [dostęp 11.06.2015 r.]
  - <sup>10</sup> National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Stat Fact Sheets: Cancer of the Pancreas. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> [dostęp 11.06.2015 r.]
  - <sup>11</sup> Cancer Research UK. Cancer mortality in the UK in 2011.  
[http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS\\_CS\\_MORTALITY.pdf](http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_CS_MORTALITY.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]
  - <sup>12</sup> Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 11.06.2015 r.].
-

- <sup>13</sup> Popiela T, Sierżęga M. Współczesne metody skojarzonego leczenia raka trzustki. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. Tom 1, nr 4, 183-191.
- <sup>14</sup> Nakase A, Matsumoto Y, Uchida K, Honjo I. Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan. *Ann Surg*. 1977 Jan;185(1):52-7.
- <sup>15</sup> Baumel H, Huguier M, Manderscheid JC, Fabre JM, Houry S, Fagot H. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery. *Br J Surg*. 1994 Jan;81(1):102-7.
- <sup>16</sup> Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, Dooley WC, Coleman J, Pitt HA. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg*. 1995 Jun;221(6):721-31.
- <sup>17</sup> Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg*. 1995 Jan;221(1):59-66.
- <sup>18</sup> Klemptner J, Ridder GJ, Pichlmayr R. Prognostic factors after resection of ampullary carcinoma: multivariate survival analysis in comparison with ductal cancer of the pancreatic head. *Br J Surg*. 1995 Dec;82(12):1686-91.
- <sup>19</sup> Kobari M, Sunamura M, Ohashi O, Saitoh Y, Yusa T, Matsuno S. Usefulness of Japanese staging in the prognosis of patients treated operatively for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Am Coll Surg*. 1996 Jan;182(1):24-32.
- <sup>20</sup> Hirata K, Sato T, Mukaiya M, Yamashiro K, Kimura M, Sasaki K, Denno R. Results of 1001 pancreatic resections for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg*. 1997 Jul;132(7):771-6.
- <sup>21</sup> Mukaiya M, Hirata K, Satoh T, Kimura M, Yamashiro K, Ura H, Oikawa I, Denno R. Lack of survival benefit of extended lymph node dissection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: retrospective multi-institutional analysis in Japan. *World J Surg*. 1998 Mar;22(3):248-52.
- <sup>22</sup> Di Carlo V, Zerbi A, Balzano G, Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional whipple operation. *World J Surg*. 1999 Sep;23(9):920-5.
- <sup>23</sup> Yamamoto M. A general view of pancreatic cancer in Japan and a proposal for a more practical staging system. *Int. J. Clin. Oncol*. 1999; 4: 267-272.
- <sup>24</sup> Wenger FA, Peter F, Zieren J, Steiert A, Jacobi CA, Müller JM. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. *Dig Surg*. 2000;17(1):29-35.
- <sup>25</sup> Popiela T, Kedra B, Sierżęga M, Kubisz A. [Patients with non-advanced pancreatic cancer benefit from extended lymphadenectomy]. [Article in German]. *Zentralbl Chir*. 2002 Nov;127(11):960-4.
- <sup>26</sup> Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg*. 2003 Jan;237(1):74-85.

- <sup>27</sup> Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg.* 2003 Mar;27(3):324-9.
- <sup>28</sup> Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer.* 2004 Mar;40(4):549-58.
- <sup>29</sup> Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, Kagan SA, Cohen SJ, Konski AA, Hoffman JP. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2008 May;15(5):1399-406.
- <sup>30</sup> Reddy DM, Townsend CM Jr, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS, Riall TS. Readmission after pancreatectomy for pancreatic cancer in Medicare patients. *J Gastrointest Surg.* 2009 Nov;13(11):1963-74.
- <sup>31</sup> Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, Varadhachary G, Abbruzzese JL, Crane CH, Krishnan S, Vauthey JN, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009 Apr;16(4):836-47.
- <sup>32</sup> Jesipowicz M, Rudzki S, Jesipowicz J, Piłat J, Matras P. Późna wykrywalność, zaawansowanie i wyniki leczenia raka trzustki. *Współczesna Onkologia (2000)* vol. 4; 2 (76–79).
- <sup>33</sup> Kuroda T, Kumagi T, Yokota T, Seike H, Nishiyama M, Imai Y, Inada N, Shibata N, Imamine S, Okada S, Koizumi M, Yamanishi H, Azemoto N, Miyaike J, Tanaka Y, Tatsukawa H, Utsunomiya H, Ohno Y, Miyake T, Hirooka M, Furukawa S, Abe M, Ikeda Y, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M; EPOCH Study Group. Improvement of long-term outcomes in pancreatic cancer and its associated factors within the gemcitabine era: a collaborative retrospective multicenter clinical review of 1,082 patients. *BMC Gastroenterol.* 2013 Aug 31;13:134.
- <sup>34</sup> Luo J, Xiao L, Wu C, Zheng Y, Zhao N. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004-2009. *PLoS One.* 2013 Oct 9;8(10):e76052.
- <sup>35</sup> Talar-Wojnarowska R, Małeczka-Panas E. Objawy, diagnostyka i leczenie raka trzustki. *Przew Lek* 2007; 1: 87-93.
- <sup>36</sup> Świeboda-Sadlej A, Vyas P, Heleniak H, Staszewska-Skurczyńska M, Kocik J. Leczenie rozlanego raka trzustki – stan obecny i perspektywy. *Współczesna Onkologia (2007)* vol. 11; 10 (481–486)
- <sup>37</sup> NCCN Guidelines for Patients.  
<http://www.nccn.org/patients/guidelines/pancreatic/files/assets/basic-html/index.html#30>  
[dostęp 08.06.2015 r.]
- <sup>38</sup> National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 2.2014. Pancreatic Adenocarcinoma. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf) [dostęp 08.06.2015 r.]

- 
- <sup>39</sup> Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii33-40.
- <sup>40</sup> NICE technology appraisals; [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) [dostęp 08.06.2015 r.]
- <sup>41</sup> NICE technology appraisal guidance. TA25. Guidance on the use of gemcitabine for the treatment of pancreatic cancer. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta25/resources/guidance-guidance-on-the-use-of-gemcitabine-for-the-treatment-of-pancreatic-cancer-pdf> [dostęp 08.06.2015 r.]
- <sup>42</sup> NICE. Pancreatic adenocarcinoma (untreated, metastatic) - paclitaxel albumin-bound nanoparticles (with gemcitabine) [ID680]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag453> [dostęp 08.06.2015 r.]
- <sup>43</sup> NICE. Pancreatic cancer (metastatic) - nimotuzumab (1st line) [ID513]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag363> [dostęp 08.06.2015 r.]
- <sup>44</sup> NICE. Pancreatic cancer (metastatic, untreated) - liposomal cisplatin (with gemcitabine) [ID658]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag494> [dostęp 08.06.2015 r.]
- <sup>45</sup> NICE. Pancreatic cancer (locally advanced, metastatic) - masitinib [ID566]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag330> [dostęp 08.06.2015 r.]
- <sup>46</sup> CADTH. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-rec.pdf> [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>47</sup> International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). <http://www.inahta.org/> [dostęp 02.06.2014 r.].
- <sup>48</sup> HAS. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13619\\_ABRAXANE\\_QDINS\\_Avis2\\_CT13619.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13619_ABRAXANE_QDINS_Avis2_CT13619.pdf) [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>49</sup> HAS. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13616\\_ABRAXANE\\_Ins%20EI%20pancreas\\_Avis3mod281014\\_CT13616.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13616_ABRAXANE_Ins%20EI%20pancreas_Avis3mod281014_CT13616.pdf) [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>50</sup> PBAC. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/paclitaxel-psd-03-2014.pdf> [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>51</sup> AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1999> [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>52</sup> SMC. [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel\\_albumin\\_Abraxane\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_Jan\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel_albumin_Abraxane_RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf) [dostęp 09.06.2015 r.]
- <sup>53</sup> IQWiG. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 09.06.2015 r.].
- <sup>54</sup> European Medicines Agency (EMA). Abraxane®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000778/WC500020435.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf) [dostęp 09.06.2015 r.]
-

<sup>55</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> [dostęp 21.04.2015 r.]

<sup>56</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-maja-2015-r.> [dostęp 09.06.2015 r.]

<sup>57</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz temozolomidu i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/287/SRP/U\\_5\\_70\\_140128\\_stanowisko\\_38\\_irinotekan\\_temozolomid\\_kapecytabina\\_C25\\_chem\\_niest.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/287/SRP/U_5_70_140128_stanowisko_38_irinotekan_temozolomid_kapecytabina_C25_chem_niest.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>58</sup> Rekomendacja nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/308/REK/RP\\_32\\_2014\\_Irynotekana.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/308/REK/RP_32_2014_Irynotekana.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>59</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Gemcitabine Accord: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2011-10-27\\_Gemcitabine\\_Accord\\_SmPC.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2011-10-27_Gemcitabine_Accord_SmPC.pdf) [dostęp 30.05.2014 r.].

<sup>60</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

<sup>61</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nab-paklitakselu (paklitaxel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/167/SRP/U\\_27\\_457\\_140728\\_stanowisko\\_230\\_nab-paklitaxel\\_chem\\_niest.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/167/SRP/U_27_457_140728_stanowisko_230_nab-paklitaxel_chem_niest.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>62</sup> Rekomendacja nr 180/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitaxelu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w

---

rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. [http://onkologia-online.pl/upload/12/124/RP\\_180\\_2014\\_nab-paklitaksel.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/124/RP_180_2014_nab-paklitaksel.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>63</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozydu – podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10” jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/054/SRP/U\\_15\\_164\\_150507\\_stanowisko\\_64\\_Fosforan\\_etopozydu\\_31c.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/054/SRP/U_15_164_150507_stanowisko_64_Fosforan_etopozydu_31c.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>64</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 4/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R3-2010-Tarceva/stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_4\\_02\\_2010\\_erlotynib\\_Tarceva.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R3-2010-Tarceva/stanowisko_RK_AOTM_4_02_2010_erlotynib_Tarceva.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>65</sup> Rekomendacja nr 3/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 stycznia 2010 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”, z wykazu świadczeń gwarantowanych. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R3-2010-Tarceva/R\\_3\\_2010\\_Tarceva\\_SRK\\_4-2-2010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R3-2010-Tarceva/R_3_2010_Tarceva_SRK_4-2-2010.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>66</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 128/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną irinotecan hydrochloridum trihydricum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/109/ORP/U\\_17\\_269\\_140512\\_opinia\\_128\\_irinotekan\\_off\\_label\\_art\\_40.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/109/ORP/U_17_269_140512_opinia_128_irinotekan_off_label_art_40.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>67</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia 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”. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/012/SRP/U\\_10\\_155\\_140324\\_stanowisko\\_97\\_irynotekan\\_trzustka\\_chem\\_niest.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/012/SRP/U_10_155_140324_stanowisko_97_irynotekan_trzustka_chem_niest.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>68</sup> Rekomendacja nr 84/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0; C25.2, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/012/REK/RP\\_84\\_2014\\_irynotekana.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/012/REK/RP_84_2014_irynotekana.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>69</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10:



C25.1, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/013/SRP/U\\_10\\_156\\_140324\\_stanowisko\\_98\\_kapecytabina\\_trzustka\\_chem\\_niest.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/013/SRP/U_10_156_140324_stanowisko_98_kapecytabina_trzustka_chem_niest.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>70</sup> Rekomendacja nr 85/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/013/REK/RP\\_85\\_2014\\_kapecytabina.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/013/REK/RP_85_2014_kapecytabina.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>71</sup> Rekomendacja nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/287/REK/RP\\_34\\_2014\\_Kapecytabina.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/287/REK/RP_34_2014_Kapecytabina.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.].

<sup>72</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 249/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/168/SRP/U\\_29\\_493\\_140818\\_stanowisko\\_249\\_sunitynib\\_C25.8\\_chem\\_niest.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/168/SRP/U_29_493_140818_stanowisko_249_sunitynib_C25.8_chem_niest.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>73</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/021/SRP/U\\_10\\_154\\_140324\\_stanowisko\\_96\\_sunitynib\\_trzustka\\_chem\\_niest.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/021/SRP/U_10_154_140324_stanowisko_96_sunitynib_trzustka_chem_niest.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>74</sup> Rekomendacja nr 86/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/021/REK/RP\\_86\\_2014\\_sunitynib.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/021/REK/RP_86_2014_sunitynib.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.].

<sup>75</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-28-2012-Sunitynib/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_28\\_2012\\_sunitynib\\_pNET.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitynib/Stanowisko_RK_AOTM_28_2012_sunitynib_pNET.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>76</sup> Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-28-2012-Sunitynib/RP\\_20\\_2012\\_Sunitynib.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitynib/RP_20_2012_Sunitynib.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>77</sup> Rekomendacja nr 17/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/321/REK/RP\\_17\\_2014\\_streptozocyna.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/321/REK/RP_17_2014_streptozocyna.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.].

<sup>78</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia 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”.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/005/SRP/U\\_10\\_153\\_140324\\_stanowisko\\_95\\_ewerolimus\\_trzustka\\_chem\\_niest.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/005/SRP/U_10_153_140324_stanowisko_95_ewerolimus_trzustka_chem_niest.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>79</sup> Rekomendacja nr 83/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25; C25.0; C25.1; C25.2; C25.8; C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/005/REK/RP\\_83\\_2014\\_ewerolimus.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/005/REK/RP_83_2014_ewerolimus.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.].

<sup>80</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-38-2012-Ewerolimus/U\\_28\\_324\\_121029\\_stanowisko\\_97\\_ewerolimus.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-38-2012-Ewerolimus/U_28_324_121029_stanowisko_97_ewerolimus.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>81</sup> Rekomendacja nr 87/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-38-2012-Ewerolimus/RP\\_87\\_2012\\_Afinitor\\_ewerolimus.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-38-2012-Ewerolimus/RP_87_2012_Afinitor_ewerolimus.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.]

<sup>82</sup> Rekomendacja nr 179/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)”. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-207-2013-Cyberknife/RP\\_179\\_2013\\_cyberknife\\_tkanki\\_miekkie\\_MKP.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-207-2013-Cyberknife/RP_179_2013_cyberknife_tkanki_miekkie_MKP.pdf) [dostęp 11.06.2015 r.].

<sup>83</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 11.06.2015 r.].

<sup>84</sup> ██████████. Nab-paklitaxel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza kliniczna. Warszawa, czerwiec 2015.