



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

- 1. Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9)**
- 2. Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2)**
- 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1)**
- 4. Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-2/2014

Warszawa, 19 marca 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje czynne irinotekan, ewerolimus, kapecytabina oraz sunitynib

**Zakres wyłączenia jawności:** dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje czynne irinotekan, ewerolimus, kapecytabina oraz sunitynib

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności:** przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje czynne irinotekan, ewerolimus, kapecytabina oraz sunitynib.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Zastosowane skróty:**

<b>5-FU, FU</b>	– 5-fluorouracyl
<b>ADR</b>	– ang. <i>adverse drug reaction</i> – działania niepożądane
<b>Agencja / AOTM</b>	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASCO</b>	– <i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>AWMSG</b>	– <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BSC</b>	– ang. <i>best supportive care</i> - najlepsze leczenie wspomagające
<b>CADTH</b>	– <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CAP</b>	– kapecytabina
<b>CAPGEM</b>	– schemat CTH: gemcytabina w skojarzeniu z kapecytabiną
<b>CBR</b>	– ang. <i>clinical benefits response</i> – odsetek korzyści klinicznych
<b>ChPL</b>	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIS</b>	– cisplatyna
<b>CR</b>	– ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
<b>CRTH</b>	– chemioradioterapia
<b>CTH</b>	– chemioterapia
<b>DDD</b>	– (ang. <i>Defined Daily Dose</i> ) zdefiniowana dawka dzienna
<b>DOC</b>	– docetaksel
<b>DP</b>	– ang. <i>disease progression</i> – progresja choroby
<b>EMA</b>	– ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
<b>ENETS</b>	– ang. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
<b>ESMO</b>	– <i>European Society For Medical Oncology</i>
<b>EVE</b>	– ewerolimus
<b>FA</b>	– kwas folinowy
<b>FA</b>	– kwas folinowy
<b>FDA</b>	– ang. <i>Food and Drug Administration</i> - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FOLFIRINOX</b>	– schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyna 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; irynotekan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m <sup>2</sup> 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni
<b>FOLFOX-4</b>	– schemat CTH: oksaliplatyną, leukoworyna (w wysokich dawkach), 5-fluorouracyl
<b>GEM</b>	– gemcytabina
<b>GEMIRI</b>	– terapia skojarzona gemcytabiną i irynotekan
<b>GEP-NET</b>	– ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours</i> – guzy NET żołądkowo-jelitowo-trzustkowe
<b>GGN</b>	– górna granica normy
<b>GHS</b>	– ang. <i>global health status</i> - ogólny stan zdrowia
<b>GIST</b>	– ang. <i>Gastrointestinal stromal tumour</i> – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego
<b>HAS</b>	– <i>Haute Autorité De Santé</i>
<b>ICD-10 -</b>	– ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IRI</b>	– irynotekan
<b>Komparator</b>	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPS</b>	– skala sprawności wg Karnofsky'ego
<b>Lek</b>	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MEN1</b>	– ang. <i>multiple endocrine neoplasia type 1</i> – Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej
<b>MRCC</b>	– ang. <i>Metastatic renal cell carcinoma</i> – rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami
<b>mTOR</b>	– ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> - selektywny inhibitor kinazy serynowo-treoninowej
<b>MZ</b>	– Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	– <i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	– <i>National Cancer Institute</i>
<b>NCI-CTC</b>	– (ang. <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> )
<b>NET</b>	– ang. <i>neuroendocrine tumours</i> – guzy neuroendokrynne
<b>NFZ</b>	– Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NZGG</b>	– <i>New Zealand Guidelines Group</i>
<b>ORR</b>	– ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi

---

<b>ORR</b>	– ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
<b>OS</b>	– przeżycie całkowite
<b>PBAC</b>	– <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PFS</b>	– przeżycie wolne od progresji choroby
<b>pNET, pNEN</b>	– ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumours (neoplasm)</i> - Guzy (nowotwory) neuroendokrynne trzustki
<b>PR</b>	– ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
<b>PTAC</b>	– <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTOK</b>	– Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	– Polska Unia Onkologii
<b>RP</b>	– Rada Przejrzystości
<b>RR</b>	– ang. <i>response rate</i> – odsetek odpowiedzi
<b>RTH</b>	– radioterapia
<b>SD</b>	– ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
<b>SIGN</b>	– <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SMC</b>	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SST</b>	– analogi somatostatyny
<b>SUN</b>	– sunitynib
<b>Technologia</b>	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNM</b>	– guz/węzeł/przerzut (ang. <i>tumor-node-metastases</i> )
<b>TP</b>	– ang. <i>tumor progression</i> – progresja guza
<b>TR</b>	– ang. <i>tumor response</i> – odpowiedź guza
<b>TTP</b>	– ang. <i>time to tumor progression</i> – czas do progresji guza
<b>UE</b>	– Unia Europejska
<b>UICC</b>	– Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów (franc. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> )
<b>URPL</b>	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
<b>VEGF</b>	– czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>WHO</b>	– ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
<b>XELOX</b>	– schemat CTH: kapecytabina z oksaliplatiną

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	7
2.	Problem decyzyjny .....	9
2.1.	Problem zdrowotny .....	9
2.1.1.	Rak gruczołowy trzustki .....	9
2.1.2.	Nowotwory neuroendokryne trzustki.....	11
2.1.3.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	14
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	14
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	14
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	14
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory .....	19
2.3.1.	Interwencje .....	19
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne.....	22
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane.....	23
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	24
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	24
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	25
2.3.2.	Komparatory .....	28
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	29
3.	Opinie ekspertów .....	31
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	34
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	34
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	42
4.3.	Podsumowanie rekomendacji.....	42
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	44
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	44
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	49
6.	Wskazanie dowodów naukowych .....	52
6.1.	Analiza kliniczna .....	52
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	52
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	57
6.1.2.1.	Opracowania wtórne.....	57
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	62
6.1.2.2.1.	Rak gruczołowy trzustki.....	62
6.1.2.2.1.	Nowotwór neuroendokryny trzustki (pNEN) .....	81
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo .....	86
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	94
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....	95
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia.....	104
7.	Podsumowanie .....	105
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	105
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	105
8.	Piśmiennictwo.....	116
9.	Załączniki .....	119
9.1.	Strategia wyszukiwania publikacji.....	119
9.2.	Schemat PRISMA – etapy selekcji badań .....	124

---

9.3. Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przeglądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe) ..... 125

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego 10-01-2014 znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9
- Irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2
- Kapecytabina we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.1
- Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9

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

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

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

- programów zdrowotnych

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

- Ewerolimus (Afinitor)
- Irynotekan
- Kapecytabina
- Sunitynib

---

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

- Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9
- Irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2
- Kapecytabina we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.1
- Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9

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

- C25 - Trzustka, nie określona
- C25.0 – Głowa trzustki
- C25.1 – Trzon trzustki
- C25.2 – Ogon trzustki
- C25.8 – Zmiana przekraczająca granice trzustki
- C25.9 – Trzustka, nie określona

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**Ewerolimus: Afinitor:** Novartis Europharm Limited

**Irynotekan:**

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

**Kapecytabina:**

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

**Sunitynib:**

- **Sutent:** Pfizer Ltd
- 

---

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



## 2. Problem decyzyjny

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

- Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9
- Irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2
- Kapecytabina we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.1
- Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9

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

### Dodatkowe informacje:

Zgodnie z pismem zlecającym przeprowadzenie powyższej oceny z dnia 10.01.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/ wskazanym terminem wydania rekomendacji jest dzień 31 marca 2014 r.

Źródło: korespondencja MZ

## 2.1. Problem zdrowotny

### 2.1.1. Rak gruczołowy trzustki

#### Klasyfikacja

**Kod ICD-10: C25** określa nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: **C25.0** - nowotwór złośliwy trzustki (głowa trzustki), **C25.1** – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), **C25.2** - nowotwór złośliwy trzustki (ogon trzustki), **C25.8** – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), **C25.9** – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

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

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

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

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

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

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

Źródło: PUO 2011

### Epidemiologia

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

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

Źródło: Szczeklik 2012, PUO 2011

### Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka rozwoju nowotworów trzustki zalicza się:

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

Rak trzustki powstaje na skutek akumulacji nabytych mutacji wielu genów, które przypuszczalnie pojawiają się w określonej kolejności. W kolejnych etapach zmian genetycznych towarzyszyć może pojawianie się prekursorowych zmian morfologicznych (tzw. trzustkowa śródnabłonkowa neoplazja). Najczęściej pojawiającą się zmianą genetyczną jest mutacja onkogenu *K-ras* (85-100% przypadków raka trzustki). Obserwuje się również występowanie mutacji genów supresorowych: *P16 (CDKN2A)*, *TP53* i *MADH4*. Nowotwór trzustki najczęściej rozwija się w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

Źródło: Szczeklik 2012

### Obraz kliniczny

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

Źródło: Szczeklik 2012

### Diagnostyka

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

W celu rozpoznania nowotworów trzustki wykonuje się:

1. badania pomocnicze, takie jak:
  - a. badania laboratoryjne (w późniejszym okresie choroby obserwowana jest: cholestaza – u ok. 50% chorych, niedokrwistość, hipalbuminemia);

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

Źródło: Szczeklik 2012, PUO 2011

### Leczenie i cele leczenia

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

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2012, PUO 2011

## 2.1.2. Nowotwory neuroendokrynne trzustki

### Definicja

Guzy neuroendokrynne trzustki (pNET, ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*) należą do grupy neuroendokrynnych guzów (NET, ang. *neuroendocrine tumours*) przewodu pokarmowego, czyli guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET, ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*). Guzy te pochodzą z komórek wysp trzustkowych Langerhansa, które tworzą część endokrynną trzustki.

Źródło: Hubalewska-Dydejczyk 2011

### Klasyfikacja

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (GEP-NEN, ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm*), w tym pNET można sklasyfikować na podstawie trzech parametrów, które są podstawą przy opracowywaniu amerykańskich, europejskich oraz polskich wytycznych dotyczących diagnostyki, leczenia i monitorowania GEP-NEN. Do parametrów tych zaliczamy:

- typ guza,
- stopień dojrzałości,
- oraz stopnia zaawansowania.

Źródło: Hubalewska-Dydejczyk 2011

### Epidemiologia

Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000.

Nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynnych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich pNET.

Źródło: Szczeklik 2012; Hubalewska-Dydejczyk 2011

### **Etiologia i patogeneza**

Guzy neuroendokryne trzustki mogą występować zarówno spontanicznie, jak i u pacjentów z dziedzicznymi autosomalnymi, dominującymi zaburzeniami. Guzy te występują u:

- 80 - 100% pacjentów z zespołem MEN1,
- 10 – 17% pacjentów z zespołem von Hippel-Lindau,
- 10% pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1,
- pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, jednak sporadycznie.

Źródło: Kulke 2010

### **Obraz kliniczny**

Guzy neuroendokryne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. *insulinoma*) – 20-25% i gastrynowe (ang. *gastrinoma*) – 15%. Guz insulinowy jest zbudowany z komórek B i w około 90% przypadków ma charakter niezłośliwy. Mnogie guzy stwierdza się w około 10% przypadków, najczęściej skojarzone są one z zespołem MEN1.

Charakterystyczne objawy składające się na triadę Whipple'a tworzą:

- objawy hipoglikemii,
- stężenie glukozy we krwi  $\geq 2,2$  nmol/l (40 mg/dl),
- ustępowanie objawów hipoglikemii po podaniu glukozy.

Większość guzów gastrynowych trzustki stanowią wysoko zróżnicowane raki neuroendokryne. W przeciwieństwie do guzów insulinowych guzy gastrynowe zwykle mają złośliwy charakter. Za większość objawów odpowiada nadmierna sekrecja gastryny (objawy ZES). Guzy gastrynowe w 60-90% przypadków są zlokalizowane w obrębie tak zwanego trójkąta *gastrinoma*, którego wierzchołki wyznaczają:

- miejsce połączenia przewodu pęcherzykowego z główną drogą żółciową,
- miejsce połączenia zstępującej i poziomej części dwunastnicy,
- środek umownej linii dzielącej głowę i trzon trzustki.

Do rzadkich (< 10%), hormonalnie czynnych pNET należą:

- guzy wydzielające VIP (*VIP-oma*) – 2%,
- guzy glukagonowe (ang. *glucagonoma*) – 1%,
- guzy wydzielające serotoninę (ang. *carcinoid*) – 1%
- guzy somatostatynowe (ang. *somatostatinoma*) – 1%
- guzy trzustki mogące wytwarzać inne substancje: hormon adrenokortykotropowy, somatoliberynę, hormon wzrostu, kalcytoninę, peptyd podobny do parathormonu, żołądkowy peptyd hamujący, polipeptyd trzustkowy i inne.

Guzy hormonalnie nieczynne stanowią 68-80% wszystkich pNET. Najczęściej są zlokalizowane w głowie trzustki, rzadziej w trzonie i ogonie. Większość NEN trzustki nieczynnych hormonalnie stanowią wysoko zróżnicowane raki neuroendokryne

Źródło: PUO 2011

### **Diagnostyka**

Rozpoznanie raka neuroendokrynnego wymaga wykonania badania immunohistochemicznego z użyciem typowych dla wszystkich GEP-NEN markerów komórek neuroendokrynnych i określenia aktywności proliferacyjnej komórek guza z przeciwciałem MIB-1 (anty-Ki-67). W przypadku guzów hormonalnie czynnych, z towarzyszącymi objawami klinicznymi, uzupełnieniem jest badanie immunohistochemiczne ekspresji określonej substancji czynnej (np. gastryna, insulina, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, ang. *vasoactive intestinal peptide*)).

Ocena patomorfologiczna GEP-NEN powinna uwzględniać:

- morfologiczne kryteria narządowe,
- stopień zaawansowania kliniczno-patologicznego,
- stopień dojrzałości histologicznej (ang. *trading*; G),
- stopień zaawansowania klinicznego (ang. *staging*).

Jedynie ocena stopnia dojrzałości histologicznej jest wspólna i opiera się na kryteriach niezależnych od umiejscowienia nowotworu (pozostałe elementy diagnostyki patomorfologicznej wykazują różnice narządowe).

W diagnostyce małych pierwotnych guzów trzustki podstawową rolę odgrywa EUS, której czułość w diagnostyce małych ognisk guzów insulinowych sięga 94%. Ograniczeniem badania może być lokalizacja guza w ogonie trzustki lub obecność małych i słabo hipoechoogenicznych guzów położonych głęboko w mięszu trzustki, a zaletą jest możliwość wykonania BAC przez ścianę żołądka. Wewnątrzprzewodowa EUS (wprowadzenie sondy o średnicy 2 mm do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu) może przewyższać omawianą metodę w wykrywaniu pNET. Śródoperacyjne badanie USG wykazuje podobną do EUS czułość w detekcji niedużych zmian. Czułość tego badania – w połączeniu z śródoperacyjną oceną palpacyjną – sięga 97%.

Czułość SRS z zastosowaniem <sup>111</sup>In-pentreoptydu jest duża (70-100%). Jedynie w diagnostyce guza insulinowego ma ona mniejsze znaczenie (czułość 50-60%), co wynika prawdopodobnie z małej ekspresji receptora dla SST.

W diagnostyce biochemicznej insulinoma „metodą referencyjną” jest wykonanie 72-godzinnej próby głodowej z oceną glikemii, stężenia insuliny, peptydu C i proinsuliny. W ustaleniu rozpoznania przydatne może być wykluczenie obecności sulfonilomocznika i metabolitów we krwi i/lub w moczu. W przypadku guza gastrynowego trzustki najpierw oznacza się stężenie gastryny w osoczu (u prawie wszystkich chorych > 150 pg/ml, a przy stężeniu > 1000 pg/ml i jednoczesnej hipersekcji HCl rozpoznanie bardzo prawdopodobne) oraz pH soku żołądkowego. Jeżeli stężenie gastryny na czczo jest zwiększone mniej niż 10-krotnie, a pH soku żołądkowego nie przekracza 2, warto wykonać test sekretynowy. Przy oznaczaniu stężenia gastryny w kolejnych dniach tylko u mniej niż 0,5% chorych z ZES stwierdza się wartości mieszczące się w granicach normy. Z kolei pH soku żołądkowego powyżej 3 prawdopodobnie wyklucza guzy gastrynowe.

Źródło: PUO 2011

## Leczenie

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Zmianę położoną w trzonie trzustki i < 2 cm można leczyć, stosując miejscowe wycięcie lub resekcję, a nowotwór zlokalizowany w ogonie podlega obwodowej resekcji trzustki z wycięciem śledziony lub bez niego. W przypadku guza > 2 cm z reguły należy stosować rozleglejsze niż lokalne wycięcie zmiany (resekcja części lub całego narządu). W przypadku przewidywanego postępowania cytoredukcyjnego z zastosowaniem embolizacji tętnicy zaopatrującej guz, wskazane jest wykonanie cholecystektomii w celu uniknięcia martwicy pęcherzyka żółciowego (następstwo wystąpienia zespołu poembolizacyjnego). W przypadku guzów umiejscowionych w obrębie głowy trzustki lub przechodzących na dwunastnicę zaleca się wykonanie pankreatoduodenektomii.

Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

Źródło: PUO 2011

## 2.1.3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

### **Rozpoznanie wg ICD10: C25 – nowotwór złośliwy trzustki**

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

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

Źródło: Szczeklik 2012, PUO 2011

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

Źródło: Opinia ekspercka dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz [REDAKTOWANE]

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

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

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

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

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu: 3.03.2014 r.)

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zdaniem ekspertów praktyki klinicznej, wnioskowane technologie medyczne są technologiami ratującymi życie, prowadzącymi do poprawy stanu zdrowia. Należy jednakże podkreślić, iż stanowisko [REDAKTOWANE] dotyczy jedynie kapecytabiny. Poza tym w opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż wszystkie z ocenianych technologii zapobiegają przedwczesnemu zgonowi oraz poprawiają jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Zgodnie z uzasadnieniem, przedstawionym przez dr n. med. Filipczyk-Cisarż, powyżej opisany wpływ ocenianych świadczeń na stan zdrowia obywateli jest słuszny z uwagi na fakt, iż: „Przedstawione technologie nie mogą wyleczyć chorego z nowotworu, ale mogą poprawić komfort życia z jego przedłużeniem”.

Źródło: Opinia ekspercka dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz [REDAKTOWANE]

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

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

w monoterapii oraz niekiedy 5-FU, podawany w skojarzeniu z kwasem folinowym. Natomiast w przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki zgodnie z treścią opinii eksperta oraz opisanych wytycznych praktyki klinicznej stosowane są: ewerolimus oraz sunitynib, jak również chemioterapia streptozocyną, która jednakże nie jest obecnie zarejestrowana w Polsce. Dlatego też w opinii eksperta klinicznego „nie istnieje alternatywna chemioterapia w tym wskazaniu” (Należy podkreślić, iż powyższa opinia odnosiła się jedynie do kapecytabiny). Szczegółowy opis otrzymanych stanowisk ekspertów przedstawiono w rozdziale: 3. *Opinie ekspertów*, zaś dokładny opis treści odnalezionych rekomendacji klinicznych znajduje się w rozdziale: 4.1. *Rekomendacje kliniczne*.

Źródło: *Opinia ekspercka dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż, oraz opinia ekspercka* [REDACTED]

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki – są **gemcytabina w monoterapii** oraz **terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym**. Skróczone opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli. Natomiast w odniesieniu do terapii pNEN, zgodnie z opinią eksperta, nie istnieje świadczenie alternatywne dla ocenianej chemioterapii.

Tabela 4. Charakterystyka komparatorów

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

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



	<b>GEMCYTABINA</b>	<b>5-FLUOROURACYL</b>	<b>+ KWAS FOLINOWY</b>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA/FDA we wnioskowanym wskazaniu</b>	Lek zarejestrowany w Polsce (procedura narodowa): data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 grudnia 1996 r. (ostatnia data przedłużenia: 06 czerwca 2011 r.)	Lek zarejestrowany w Polsce (procedura narodowa): data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 październ ka1999 r. (ostatnia data przedłużenia: 06 listopada 2007 r.)	Lek zarejestrowany w Polsce (procedura narodowa): data wydania I pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (dla dawki 10mg): 26 stycznia 1988 r. (ostatnia data przedłużenia: 13 stycznia 2010 r.)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce</b>	Lek (Gemzar) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 15 maja 1996 r.	Lek (FLUOROURACIL - EBEWE) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 11 sierpnia 2008 r.	Lek (LEUCOVORIN CALCIUM) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu przez FDA 12 czerwca 1997 r.
<b>Informacje dotyczące mechanizmu działania</b>	GEM to antymetabolit pirymidyny, jest przekształcana do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne działanie polega na hamowaniu syntezy DNA poprzez: hamowanie aktywności reduktazy nukleotydu przez dFdCDP oraz konkurowanie dFdCTP z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości GEM mogą również zostać wbudowane w nić RNA. ↓stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza ε-DNA nie jest zdolna do usunięcia GEM i naprawy wydłużającej się nici DNA – wbudowanie GEM do DNA powoduje, iż do nici dodawany jest tylko 1 nukleotyd, po czym synteza DNA zostaje zahamowana. Po przyłączeniu do nici DNA GEM inicjuje proces apoptozy.	5-FU to antymetabolit. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. Uzyskuje on aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorourydynę i 5-fluorodezoksyurydynę.	Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4-hydroksyfoliowego. Jest to aktywny metabolitem kwasu folinowego i ważnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia cytostatykami. Folinian wapnia uczestniczy w przemianach biochemicznych fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, 5-FU) i zwiększa jej działanie cytotoksyczne. 5-FU hamuje syntezę DNA, zaś LEUCOVORIN Ca TEVA nasila hamowanie syntezy DNA poprzez stabilizację kompleksu FdUMP/TS/Me-THP.
<b>Przeciwwskazania i ostrzeżenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>- Karmienie piersią.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na 5-FU;</li> <li>- Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po RTH lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi</li> <li>- Znaczące zmiany w składzie krwi</li> <li>- Krwotoki</li> <li>- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego</li> <li>- Ciężka biegunka</li> <li>- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek</li> <li>- Choroby zakaźne o ciężkim przebiegu</li> <li>- Ciężkie wyniszczenie</li> <li>- Stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 μmol/l</li> </ul> <p>W czasie leczenia zaleca się codzienne kontrolowanie liczby płytek krwi i białych krwinek, a leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej 100 000/mm<sup>3</sup> lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej 3000/mm<sup>3</sup> oraz należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu;</li> <li>- Niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B12, gdyż podanie produktu LEUCOVORIN Ca TEVA może maskować zaburzenia hematologiczne, ale jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne.</li> </ul>

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

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

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

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zawarto dane epidemiologiczne przedstawione przez eksperta praktyki klinicznej w opinii, nadesłanej do Agencji. Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż nie przedstawiła liczby pacjentów, u których można zastosować inne substancje czynne niż ewerolimus, w ciągu roku. Biorąc pod uwagę treść pozytywnego stanowiska eksperta, można przypuszczać, iż podana przez niego liczba pacjentów, u których ewerolimus może być zastosowany dotyczy jedynie chorych z wysoko zróżnicowanym guzem neuroendokrynnym trzustki (stopień G1-G2), który to jest kwalifikowany do kodu ICD-10: C25.4, który nie stanowi przedmiotu oceny niniejszego opracowania, gdyż ewerolimus jest już finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)”.

Tabela 5 Dane epidemiologiczne dla analizowanego rozpoznania (ICD-10: C25) oraz roczna liczba pacjentów z tym rozpoznaniem, u których możliwe jest zastosowanie irynotekanu, w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Chorobowość	Zapadalność	Liczba pacjentów, u których można zastosować <u>substancje czynna*</u> w ciągu roku
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej	C25: ok. 20; C25.0: ok. 360; C25.1: ok. 60; C25.2: ok. 60; C25.8: ok. 20; C25.9: ok. 20.	C25: ok. 10; C25.0: ok. 180; C25.1: ok. 30; C25.2: ok. 30; C25.8: ok. 10; C25.9: ok. 10.	<b>Ewerolimus:</b> C25: ok. 5; C25.0: ok. 120; C25.1: ok. 20; C25.2: ok. 20; C25.8: ok. 5; C25.9: ok. 5.
[REDAKTOWANE]	<b>Guzy neuroendokryne trzustki:</b> 152-456 nowych rozpoznań w skali populacji Polski (ok. 38 mln)	<b>Guzy neuroendokryne:</b> 30 przypadków/ 1 mln mieszkańców/rok <b>Guzy neuroendokryne trzustki:</b> 4-12 przypadków/1 mln mieszkańców/rok –	<b>Kapecytabina:</b> Ok. 20 nowy chorych/rok w skali kraju

\* W opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż podana w tej kolumnie liczba pacjentów na rok dotyczy tych chorych, u których można zastosować ewerolimus, natomiast w przypadku stanowiska [REDAKTOWANE] podano liczbę chorych na rok, którym może być podana kapecytabina (są to pacjenci z NET o stopniu zróżnicowania histologicznego G1/G2 i część G3 wg klasyfikacji WHO z 2010 roku, z przerzutami *de novo*, lub z progresją choroby po uprzednio zastosowanym leczeniu, bez możliwości zastosowania metod operacyjnych lub embolizacji)

\*\* **Komentarz analityka AOTM:** stanowisko eksperckie [REDAKTOWANE] dotyczy jedynie zastosowania kapecytabiny w nowotworach neuroendokrynnych (NET), ze szczególnym uwzględnieniem NET trzustki. Dlatego też przedstawione dane epidemiologiczne dotyczą właśnie guzów neuroendokrynnych. Należy jednakże zauważyć, iż guzy te są zakwalifikowane do kodu ICD-10: C25.4, który zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, nie stanowi bezpośrednio przedmiotu niniejszego opracowania.

Źródło: *Opinia ekspercka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz [REDAKTOWANE]*

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

Tabela 6. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C25 Nowotwór złośliwy trzustki (nie wyszczególniono kodów C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 i C25.9)

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

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

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Tabela 7. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej (produktu leczniczego): Ewerolimus (Afinitor)

<b>Substancja czynna</b>	Ewerolimus (EVE)
<b>Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01 XE 10, Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
<b>Dawka DDD</b>	bd
<b>Postać farmaceutyczna</b>	tabletki
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL Afinitor</b>	<p>Leczenie produktem leczniczym Afinitor powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania, lek Afinitor jest dostępny w postaci tabletek w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.</p> <p><u>Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę.</u> Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane</u></p> <p>W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Afinitor. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane w przypadku działań niepożądanych 1. stopnia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę i nie może być mniejsza niż 5 mg na dobę.</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR (<i>mammalian target of rapamycin</i>), której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus poprzez związanie się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1), co zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest on także silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonnka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Ostrzeżenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie produktu leczniczego Afinitor wiąże się z ryzykiem wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc);</li> <li>- ze względu na właściwości immunosupresyjne ewerolimus, jego podawanie może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi;</li> <li>- podczas stosowania ewerolimusu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, takie jak: anafilaksja, duszności, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy;</li> <li>- u pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym, dlatego należy kontrolować czynność nerek u pacjentów leczonych ocenianym produktem leczniczym/</li> </ul>

Źródło: ChPL Afinitor (ostatnia aktualizacja ChPL: 03.01.2014 r.)

WHO DDD ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE10](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE10); data dostępu 13.02.2014 r.)

Tabela 8. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej: IRYNOTEKAN

<b>Substancja czynna</b>	Irynotekan (IRI)
<b>Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01 XX 19, Inne leki przeciwnowotworowe
<b>Dawka DDD</b>	bd
<b>Postać farmaceutyczna</b>	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL Irinotecan Polpharma</b>	<p>Do stosowania wyłącznie u dorosłych. Po rozcieńczeniu, roztwór irynotekanu do wlewu dożylnego należy podawać do żyły obwodowej lub głównej</p> <p><u>- Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych):</u></p> <p>Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 min.</p> <p><u>- Terapia wielolekowa (u pacjentów wcześniej nieleczonych)</u></p>

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

Źródło: ChPL Campto

WHO DDD ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XX19&showdescription=yes](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX19&showdescription=yes); data dostępu 13.02.2014 r.)

Tabela 9. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej: KAPECYTABINA

<b>Substancja czynna</b>	Kapecytabina (CAP)
<b>Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01 BC 06, cytostatyk (antymetabolit)
<b>Dawka DDD</b>	bd
<b>Postać farmaceutyczna</b>	tabletki powlekane
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL Xeloda</b>	<p>Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie I-ego cyklu leczenia. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Dawkę leku wylicza się w zależności od powierzchni ciała w odniesieniu do dawek początkowych 1250 mg/m<sup>2</sup> oraz 1000 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p><u>Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi</u></p> <p>W monoterapii zalecana dawka początkowa CAP w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana 2x/dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m<sup>2</sup> pc.) przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 mies.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p><u>Rak okrężnicy oraz rak żołądka</u></p> <p>W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej CAP do 800-1000 mg/m<sup>2</sup> pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m<sup>2</sup> pc. 2x/dobę przy podawaniu bez przerwy. Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego biologicznych produktów leczniczych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej CAP. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie CAP i cisplatyną (CIS) przed podaniem CIS należy zastosować</p>

	<p>wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują CAP w skojarzeniu z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami ChPL oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 mies.</p> <p><u>Rak piersi</u></p> <p>W przypadku kojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa CAP wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. 2x/dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1 godz. wlewie dożylnym powtarzany co 3 tyg. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie CAP i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w ChPL docetakselu.</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>CAP jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). CAP jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych CAP wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.</p> <p>Metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę DNA. Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami; nadwrażliwość na CAP lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub fluorouracylu; wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD); okres ciąży i laktacji; ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia; ciężka niewydolność wątroby; ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min); leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną; jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z CAP, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.</p>
<b>Ostrzeżenia</b>	<p>Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.</p>

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

WHO DDD ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01BC06](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC06); data dostępu 13.02.2014 r.)

Tabela 10. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej: SUNITYNIB

<b>Substancja czynna</b>	Sunitynib (SUN)
<b>Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna</b>	L 01 XE 04, Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
<b>Dawka DDD</b>	bd
<b>Postać farmaceutyczna</b>	kapsułka twarda
<b>Dawkowanie na podstawie ChPL Sutent</b>	<p>Leczenie sunitynibem powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p><b>Dawkowanie:</b></p> <p><u>W przypadku nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) i raka nerki zaawansowanego i (lub) z przerzutami (MRCC)</u>, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.</p> <p><u>W przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET)</u>, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.</p> <p><b>Bezpieczeństwo i tolerancja:</b></p> <p><u>W przypadku GIST i MRCC</u> można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p> <p><u>W przypadku pNET</u> można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę.</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR<math>\alpha</math> i PDGFR<math>\beta</math>), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia</p>

	(KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Ostrzeżenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to powodować zwiększenie stężenia sunitynibu w osoczu;</li> <li>- W trakcie stosowania sunitynibu może dojść do odbarwienia skóry lub włosów oraz przebarwień skóry;</li> <li>- Zdarzenia krwotoczne, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu, zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmowały krwotoki z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, dróg moczowych oraz mózgu;</li> <li>- W czasie przyjmowania sunitynibu może pojawić się nadciśnienie tętnicze, jak również zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, kardiomiopatię i choroby mięśnia sercowego, jak również zaburzenia hematologiczne (takie jak: zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, niedokrwistość 3 i 4 stopnia).</li> </ul>

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

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

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

#### Status Leku sierocego

**Irynotekan** jest uznany w Unii Europejskiej za lek sierocy we wskazaniu: leczenie glejaków, zaś **Afinitor**, **kapecytabina** oraz **sunitynib** nie mają statusu leków sierocych w UE. Należy jednakże zauważyć, iż w UE zarejestrowany jest inny niż Afinitor produkt leczniczy, zawierający **ewerolimus** – **Votubia**, który ma status leku sierociego we wskazaniu: leczenie stwardnienia guzowatego.

Leki te nie mają również statusu leku sierociego w USA.

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006483.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006483.pdf)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005374.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005374.pdf)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006216.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006216.pdf)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&source=homeMedSearch&keyword=everolimus&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&source=homeMedSearch&keyword=everolimus&isNewQuery=true)  
 (data dostępu 13.02.2014 r.)  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>  
 (data dostępu: 13.02.2014 r.)

#### Status rejestracyjny

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

Na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej zarejestrowano sześć produktów leczniczych zawierających **kapecytabinę**, dwa produkty lecznicze zawierające **ewerolimus** (w tym Afinitor) oraz jeden produkt leczniczy zawierający **sunitynib** (Sutent). Powyższe produkty lecznicze zostały przedstawione w poniższej tabeli (produkt leczniczy Xeloda to lek oryginalny, zaś pozostałe leki to jego generyki).

Tabela 11 Zestawienie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej w UE

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać, dawka	Nr pozwolenia (data wydania pierwszego pozwolenia, przedłużenia)
Ewerolimus	Afinitor	Tabletki, 2,5 mg/ 5 mg/10 mg ewerolimusu	EU/1/09/538/001, EU/1/09/538/002, EU/1/09/538/003, EU/1/09/538/007, EU/1/09/538/009, EU/1/09/538/010, EU/1/09/538/004, EU/1/09/538/005, EU/1/09/538/006, EU/1/09/538/008 (3 sierpnia 2009 r.)
	Votubia*	Tabletki, 2,5 mg/ 5 mg/10 mg ewerolimusu Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 mg/3 mg/5 mg	EU/1/11/710/001-003, EU/1/11/710/004-005, EU/1/11/710/006-008, EU/1/11/710/009-011, EU/1/11/710/012-013, EU/1/11/710/014-015 (2 wrzesień 2011 r, 6 wrzesień 2013 r.)

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać, dawka	Nr pozwolenia (data wydania pierwszego pozwolenia, przedłużenia)
Kapecytabina	Xeloda	Tabletki powlekane: 150 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/00/163/001, EU/1/00/163/002 (2 lutego 2001 r., 2 lutego 2006 r.)
	Capecitabine Accord	Tabletka powlekana: 150 mg/300 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/12/762/001-003 ; EU/1/12/762/004-006 ; EU/1/12/762/019-021; EU/1/12/762/007-009 ; EU/1/12/762/010-012 ; EU/1/12/762/022-024 ; EU/1/12/762/013-015 ; EU/1/12/762/016-018 ; EU/1/12/762/025-027 (20 kwietnia 2012 r.)
	Capecitabine Medac	Tabletka powlekana: 150 mg/300 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/12/802/001-014 (19 listopada 2012 r.)
	Capecitabine SUN	Tabletki powlekane: 150 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/13/831/001, EU/1/13/831/002,
	Capecitabine Teva	Tabletki powlekane: 150 mg/ 500 mg kapecytabiny	EU/1/12/761/001, EU/1/12/761/002 (20 kwiecień 2012 r.)
	Ecansya (wcześniej Capecitabine Krka)	Tabletka powlekana: 150 mg/300 mg/ 500 mg kapecytabiny	Blistry Alu-Alu: EU/1/12/763/001 (30 tabl.); EU/1/12/763/002 (60 tabl.); EU/1/12/763/003 (120 tabl.); Blistry PVC/PVDC/Alu EU/1/12/763/004 (30 tabl.); EU/1/12/763/005 (60 tabl.); EU/1/12/763/006 (120 tabl.) (20 kwiecień 2012 r.)
Sunitynib	Sutent	Kapsułki twarde, 12,5 mg/25 mg/37,5 mg/50 mg	EU/1/06/347/001, EU/1/06/347/004, EU/1/06/347/002, EU/1/06/347/005, EU/1/06/347/007, EU/1/06/347/008, EU/1/06/347/003, EU/1/06/347/006 (19 lipca 2006 r., 9 stycznia 2012 r.)

\*Produkt leczniczy Votubia jest zarejestrowany w innych wskazaniach niżeli oceniany produkt leczniczy, zawierający ewerolimus – Afinitor. Są to: naczyniakomięśniakotłuszczak nerki związany ze stwardnieniem guzowatym (ang. TSC) oraz gwiaździak podwysciółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC).

**Ewerolimus** (pod nazwą handlową Afinitor) jest dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych od dnia 30 marca 2009 r., zaś **irynotekan** (pod nazwą handlową Camptosar) został dopuszczony do obrotu w USA dnia: 14 czerwca 1996 r., natomiast **kapecytabina** (Xeloda) dnia 30 kwietnia 1998 r., a **sunitynib** (pod nazwą handlową Sutent) dnia 26 stycznia 2006 r.

Źródło:

ChPL Campto

ChPL Xeloda:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000316/human\\_med\\_001157.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000316/human_med_001157.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 13.02.2014 r.)

ChPL Afinitor:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human\\_med\\_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 13.02.2014 r.)

ChPL Sutent:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human\\_med\\_001069.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human_med_001069.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 13.02.2014 r.)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (data dostępu 13.02.2014 r.)

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4280/original/Urz\\_dowy\\_Wykaz\\_2013\\_Za\\_.1.pdf?1365775692](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4280/original/Urz_dowy_Wykaz_2013_Za_.1.pdf?1365775692) (data dostępu:13.02.2014 r.)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

W poniższej tabeli przedstawiono wskazania rejestracyjne ocenianych substancji czynnych.

Tabela 12 Zestawienie ocenianych substancji czynnych - wskazania rejestracyjne

Substancja czynna	Wskazania zarejestrowane
Ewerolimus (Afinitor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie <u>zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych</u>, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy;</li> <li>leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych <u>nowotworów neuroendokrynnych trzustki</u> u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pacjentów z <u>zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym</u>, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).</li> </ul>
<b>Irynotekan</b>	<p>Irynotekan jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu pacjentów w zaawansowanym stadium raka jelita grubego i odbytu: <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie byli dotychczas poddawani chemioterapii zaawansowanej choroby,</li> <li>w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem;</li> </ul> </li> <li>w połączeniu z cetuksymabem – w leczeniu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami wykazującego ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego, u pacjentów, u których wcześniej nie leczono przerzutów i po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego zawierającego leczenie irynotekaniem;</li> <li>w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu I-ego rzutu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami.</li> <li>w skojarzeniu z kapecytabiną i z bewacyzumabem lub bez, jest wskazany w leczeniu I-ego rzutu raka jelita grubego i odbytu z przerzutami.</li> </ul>
<b>Kapecytabina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa);</li> <li>leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami;</li> <li>leczenie I-ego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny;</li> <li>w skojarzeniu z docetakselem wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.</li> <li>wskazana w monoterapii u pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.</li> </ul>
<b>Sunitynib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie <u>nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego</u> (ang. <i>Gastrointestinal stromal tumour</i>, GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję;</li> <li>leczenie <u>zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami</u> (ang. <i>Metastatic renal cell carcinoma</i>, MRCC) u dorosłych;</li> <li>leczenie wysoko zróżnicowanych <u>nowotworów neuroendokrynnych trzustki</u> (ang. <i>Pancreatic neuroendocrine tumours</i>, pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.</li> <li>Doświadczenie ze stosowaniem produktu SUTENT w leczeniu pierwszego rzutu jest ograniczone</li> </ul>

Źródło: ChPL Afinitor, ChPL Campto, ChPL Xeloda, ChPL Sutent

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

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

- **Ewerolimus (Afinitor)** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:
  - C25 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślony;
  - C25.0 – Nowotwór złośliwy trzustki, głowa trzustki;
  - C25.1 – Nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki;
  - C25.2 – Nowotwór złośliwy trzustki, ogon trzustki;
  - C25.8 – Nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki;
  - C25.9 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślona;
- **Irynotekan**, w rozpoznaniach:
  - C25.0 – Nowotwór złośliwy trzustki, głowa trzustki;
  - C25.2 – Nowotwór złośliwy trzustki, ogon trzustki;
- **Kapecytabina**, w rozpoznaniu: C25.1 – Nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki;
- **Sunitynib**, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślona.

Źródło: korespondencja MZ

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

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



Źródło: ChPL Afinitor, ChPL Campto, ChPL Xeloda, ChPL Sutent

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

Ewerolimus (Afinitor), irynotekan, kapecytabina oraz sunitynib nie były dotąd przedmiotem oceny AOTM w rozpoznaniach, których dotyczy niniejsze opracowanie. Jednakże należy zauważyć, iż wszystkie oceniane substancje czynne były przedmiotem oceny AOTM w rozpoznaniach określonych innymi kodami ICD-10, określających nowotwory złośliwe trzustki. Otóż ewerolimus (Afinitor) oraz sunitynib (pod nazwą handlową Sutent) były oceniane oraz są obecnie refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)”. Jest to jedno ze wskazań rejestracyjnych tych produktów leczniczych. Natomiast irynotekan był przedmiotem oceny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (kolejno: nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone), a kapecytabina w rozpoznaniu zgodnym z kodem ICD-10: C25.9.

W poniższej tabeli przedstawiono dotychczasowe stanowiska i rekomendacje dotyczące stosowania ocenianych substancji czynnych w rozpoznaniach nowotworów złośliwych trzustki, zakwalifikowanych do innych niż oceniane kodów ICD-10.

Tabela 13. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianych substancji czynnych

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Ewerolimus (kod ICD-10: C25.4)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Ewerolimus należy do nowoczesnych leków molekularnych umożliwiających celowaną terapię, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków poziom bezpieczeństwa stosowania. Ze względu na to, iż ewerolimus i jego komparator (sunitynib) wykazują inny profil bezpieczeństwa, eksperci widzą potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów nietolerujących sunitynibu.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 87/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.”</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Ewerolimus należy do leków molekularnych umożliwiających terapię celowaną, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko i średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Lek posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków profil bezpieczeństwa. Potencjalną korzyść kliniczną z możliwości zastosowania ewerolimusu odniosą pacjenci, którzy nie tolerują sunitynibu.</p> <p>Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynbu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: PFS, OŚ). Prezes Agencji akceptuje sugestie RP odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.</p>
<b>Sunitynib (kod ICD-10: C25.4)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunityn b (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP, więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>

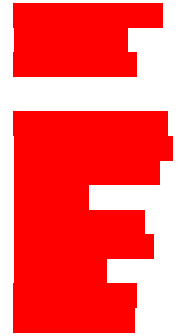
Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<p><b>Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego prognozy opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia. □</p>
<b>Irynotekan (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irynotekan</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych <b>w ramach programu chemioterapii niestandardowej</b>.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irynotekan, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 jest lekiem, w chemioterapii wielolekowej poprawiającym komfort i przedłużającym życie chorych na zaawansowanego raka trzustki.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego <b>irynotekan</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, realizowanego <b>w ramach programu chemioterapii niestandardowej</b></p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (odpowiednio: nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że podawanie irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, w chemioterapii wielolekowej wiąże się z uzyskaniem dłuższego przeżycia całkowitego u chorych na zaawansowanego raka trzustki.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne również wskazują na zasadność stosowania przedmiotowej technologii medycznej.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną irynotekan, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>
<b>Kapecytabina (kod ICD-10: C25.9)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne (...) <b>kapecytabinę</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych <b>w ramach chemioterapii niestandardowej</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne (...) kapecytabinę w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9. □</p>
<p><b>Rekomendacja nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie <b>kapecytabiny</b> we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego <b>w ramach programu chemioterapii niestandardowej</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na lepszą skuteczność podawania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii. Ponadto</p>

<b>Dokument Nr i data wydania</b>	<b>Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM</b>
	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.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>


### 2.3.2. Komparatory

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie nowotworów złośliwych trzustki w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię*	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu*	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu*	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9					
<p><b>Dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż</b></p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„W rakach gruczołowych trzustki: Gemcytabina 1000 mg/m2 i.v. 1, 8, 15 dzień co 4 tyg. 5FU 425 mg/m2/dz i.v. 1-5 dnia, Folic acid 20 mg/m2/dz i.v. 1-5 dni/ co 4 tyg.; Gemcytabina 1000 mg/m2 i.v. 1 i 15 dz, Cisplatyna 50 mg/m2 i.v. 1 i 15 dzień co 4 tyg.”</p>	<p>„W rakach gruczołowych trzustki: Gemcytabina 1000 mg/m2 i.v. 1, 8, 15 dzień co 4 tyg. 5FU 425 mg/m2/dz i.v. 1-5 dnia, Folic acid 20 mg/m2/dz i.v. 1-5 dni/ co 4 tyg.; Gemcytabina 1000 mg/m2 i.v. 1 i 15 dz, Cisplatyna 50 mg/m2 i.v. 1 i 15 dzień co 4 tyg.”</p>	<p>„5FU 425 mg/m2/dz i.v. 1-5 dnia, Folic acid 20 mg/m2/dz i.v. 1-5 dni/ co 4 tyg.”</p>	<p>„W rakach gruczołowych trzustki: Gemcytabina 1000 mg/m2 i.v. 1, 8, 15 dzień co 4 tyg. Gemcytabina 1000 mg/m2 i.v. 1 i 15 dz, Cisplatyna 50 mg/m2 i.v. 1 i 15 dzień co 4 tyg.”</p>	<p>Ekspert nie odniósł się do pytania</p>
Nowotwory neuroendokrynne, w tym NEN trzustki					
	<p>- ewerolimus (program lekowy NFZ) w NEN G1/G2; - sunitynib (program lekowy NFZ) w NEN G1/G1; - w niektórych NEC G3 trzustki - brak alternatywnych metod</p>	<p><u>Żadna z dotychczasowych technologii medycznych nie może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</u> – z uwagi na ograniczenia administracyjne związane z chemioterapią rekomendowaną, jaką jest streptozotocyna (STZ), która nie jest zarejestrowana w Polsce – aktualnie nie istnieje alternatywna chemioterapia w tym wskazaniu</p>	<p>- <u>kapecytabina</u> na tle terapii celowanych <u>stanowiłaby najtańszą technologię</u></p>	<p>W chwili obecnej <u>nie istnieją badania obiektywnie porównujące skuteczność terapii celowanych (ewerolimus, sunityn b) vs chemioterapia kapecytabina.</u></p>	<p>Do tej pory w Polsce <u>kapecytabina była zastosowana w pojedynczych przypadkach nowotworów neuroendokrynnych trzustki</u> (w monoterapii lub w kompilacji z temozolomidem) - z uwagi na bardzo rzadki charakter choroby oraz na trudności w dostępie do leku. <u>We wszystkich przypadkach - pacjenci odnieśli kliniczne korzyści z zastosowania leku.</u></p>

NEC – rak neuroendokryny trzustki, NEN – nowotwór neuroendokryny trzustki; 5FU – 5-fluorouracyl, Folic acid – kwas folinowy

\* podkreślenia własne analityka AOTM

\*\* **Komentarz analityka AOTM:** Stanowisko eksperckie  dotyczy jedynie zastosowania kapecytabiny w nowotworach neuroendokrynnych (NEN), ze szczególnym uwzględnieniem NEN trzustki (pNEN). Należy jednakże zauważyć, iż guzy te są zakwalifikowane do kodu ICD-10: C25.4, który zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania, jednakże z uwagi na fakt, iż kod ICD-10 określa jego lokalizację, nie zaś typ histopatologiczny guza, dlatego też w świetle opinii prof. Andrzej Lewińskiego, zdecydowano się poszerzyć niniejszy raport o dane dotyczące zastosowania kapecytabiny (oraz irynotekanu) o populację chorych na pNEN. W przypadku ewerolimusu oraz sunitynibu, nie było to konieczne, gdyż są one obecnie refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4).”

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

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

Przedmiotem obrad AOTM były inne interwencje stosowane w leczeniu nowotworów trzustki. Opracowane stanowiska i rekomendacje, odnoszące się do temozolomidu dotyczyły rozpoznań zakwalifikowanych do kodu wg ICD-10: C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślony, a w przypadku erlotynibu do jego stosowania w leczeniu przerzutowego raka trzustki.

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

Tabela 15. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Erlotynib</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 4/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Ocena efektywności klinicznej erlotynibu opiera się na wynikach tylko jednego badania randomizowanego, w którym wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji, ale bezwzględna korzyść wyrażona medianą przeżycia u chorych otrzymujących erlotynib wyniosła odpowiednio 0,42 miesiąca i 0,2 miesiąca. Nie stwierdzono natomiast różnicy w jakości życia ocenianej skalą QLQ C30. Koszty uzyskania wymienionych efektów zdrowotnych są bardzo wysokie i wielokrotnie przekraczają rekomendowany poziom efektywności kosztowej. Dlatego Rada uznała dalsze finansowanie ze środków publicznych erlotynibu w leczeniu raka trzustki za nieuzasadnione.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 3/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 stycznia 2010r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Przedmiotowe świadczenie opieki zdrowotnej obejmuje stosowanie erlotynibu w terapii skojarzonej z gemcytabiną w leczeniu przerzutowego raka trzustki. Ze względu na trudności diagnostyczne i wyjątkowo agresywny przebieg raka trzustki, większość chorych w momencie rozpoznania ma zaawansowaną postać choroby i może być leczona jedynie paliatywnie.</p> <p>Nieoperacyjny rak trzustki jest schorzeniem prowadzącym do zgonu w relatywnie krótkim czasie. Celem stosowania chemioterapii jest wydłużenie okresu przeżycia.</p> <p>Przedstawione Agencji materiały wnioskodawcy dotyczące efektywności klinicznej erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu wskazują na nieznaczne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, w stosunku do placebo (około 10 dni) i nieznacznej różnicy mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (około 6 dni) oraz braku istotnych różnic w jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami. Koszty uzyskania wymienionych efektów zdrowotnych są bardzo wysokie i wielokrotnie przekraczają rekomendowany poziom efektywności kosztowej.</p> <p>Wyniki odnalezionych przez Agencję przeglądów systematycznych zakończonych metaanalizą, porównujących wyniki monoterapii gemcytabiną z terapiami skojarzonymi są miarodajne, ale nie pozwalają na udokumentowanie istotnej przewagi efektywności klinicznej terapii skojarzonej nad monoterapią w omawianym wskazaniu. Natomiast toksyczność intensywnej chemioterapii może istotnie przewyższać korzyści płynące z ewentualnego wydłużonego przeżycia.</p> <p>Paliatywne leczenie zaawansowanej postaci raka trzustki to stan kliniczny pociągający za sobą koszty również działań niepożądanych i leczenia powikłań. Jakość życia pacjentów w istotny sposób jest zdeterminowana podstawową oceną bezpieczeństwa oraz profilem toksyczności produktu zastosowanego w terapii.</p> <p>Brak jest wystarczającej liczby wiarygodnych źródeł danych dokumentujących przewagę terapii z erlotynibem nad monoterapią w odniesieniu do przeżycia całkowitego we wnioskowanym świadczeniu. Według stanowiska Rady Konsultacyjnej analiza ekonomiczna i wpływu na budżet, ze względu na szereg czynników, nie były dla Rady wiarygodne, m.in. nie wyliczono kosztu za LYG i QALY. ICER uniknięcia jednego epizodu niepowodzenia leczenia wyniósł ok. 71 tys. złotych, podczas gdy koszt za QALY opisywany w literaturze światowej wynosi 0,5 mln dolarów.</p> <p>Mimo potencjalnie korzystnego wpływu stosowania erlotynibu w terapii skojarzonej dane zawarte w materiałach przedstawionych przez wnioskodawcę opierają się na wynikach tylko jednego badania randomizowanego i wskazują na niewielki wpływ na wydłużenie przeżycia. Wysoki koszt tej opcji terapeutycznej, niewspółmierny do osiąganego korzyści klinicznej, bezpośrednio determinuje zasadność finansowania tego schematu w leczeniu zaawansowanego raka trzustki ze środków publicznych.</p>
<b>Temozolomid</b>	

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b>	Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid (...)</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych <b>w ramach chemioterapii niestandardowej</b> . <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne <b>temozolomid (...)</b> w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.
<b>Rekomendacja nr 33/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 stycznia 2014 r.</b>	Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie <b>temozolomidu</b> we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego <b>w ramach programu chemioterapii niestandardowej</b> . <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną temozolomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Brak jest przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność zastosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancję czynną temozolomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9.



Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

### 3. Opinie ekspertów


W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 8 ekspertów. Pięciu z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta). Natomiast w przypadku jednej z otrzymanych, należy podkreślić, iż dotyczyła ona jedynie zastosowania kapecytabiny w nowotworach neuroendokrynnych, w tym głównie trzustki (pNEN). Rozpoznanie pNEN jest zakwalifikowane do kodu ICD-10: C25.4, które zgodnie z treścią zlecenia Ministra Zdrowia, nie stanowi bezpośrednio przedmiotu niniejszego opracowania. Ocenie podlega bowiem kapecytabina we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki. Jednakże z uwagi na fakt, iż kod ICD-10 określa jedynie lokalizację guza nie zaś jego typ histopatologiczny, zdecydowano się na włączenie również tego rozpoznania do niniejszego raportu.

Tabela 16. Opinie eksperta klinicznego w sprawie finansowania ewerolimusu, irynotekanu, kapecytabiny oraz sunitynibu we wskazaniu nowotwory złośliwe trzustki

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu <sup>a</sup>
<b>Dr n. med. Emilia Filipczyk – Cisarż</b>  Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<b>Ewerolimus (Afinitor)*</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9		
	„Dla wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki G1-G2  Nie zależnie od lokalizacji guza typu GEP-NEN, warunkiem aktywności jest wysokozróżnicowany guz G1-G2 – Wydłużenie czasu wolnego od progresji PFS o 6 miesięcy.”	„Nie powinna być finansowana w rakach gruczołowych trzustki, tylko w guzach GEP-NET.”	„Dla <u>wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki G1-G2</u>  Nie zależnie od lokalizacji guza typu GEP-NEN, warunkiem aktywności jest wysokozróżnicowany guz G1-G2 – <b>POWINNA BYĆ FINANSOWANA</b> . Wydłużenie czasu wolnego od progresji PFS o 6 miesięcy”
	<b>Irynotekan</b> w rozpoznaniach, zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0 oraz C25.2		
	„W skojarzeniu z 5FU, Leucovorin, Oxaliplatyną (FOLFIRINOX) ma wpływ na poprawę komfortu życia z jego utrzymaniem dłuższy czas, wpływa na OS-mediana wynosi 11 m, daje lepszą odpowiedź OR-32%, wydłuża czas wolny do progresji PFS do 6,4 m, jedynie u chorych w bardzo dobrym stanie ogólnym WHO=0, nie zależy to od lokalizacji guza w trzustce”	„Nie powinna być finansowana w guzach neuroendokrynnych GEP-NET”	„Dla <u>raków gruczołowych</u>  W skojarzeniu z 5FU, Leucovorin, Oxaliplatyną (FOLFIRINOX) ma wpływ na poprawę komfortu życia z jego utrzymaniem dłuższy czas, wpływa na OS-mediana wynosi 11 m, daje lepszą odpowiedź OR-32%, wydłuża czas wolny do progresji PFS do 6,4 m, jedynie u chorych w bardzo dobrym stanie ogólnym WHO=0, nie zależy to od lokalizacji guza w trzustce – <b>POWINNA BYĆ FINANSOWANA</b> ”
	<b>Kapecytabina</b> w rozpoznaniu, zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.1		
	„W skojarzeniu z gemcytabiną ma wpływ na przeżycie ogólne chorych i na czas wolny od progresji PFS, nie zależnie od lokalizacji guza”	„Nie powinna być finansowana w guzach neuroendokrynnych GEP-NET”	„Dla <u>raków gruczołowych</u>  W skojarzeniu z gemcytabiną ma wpływ na przeżycie ogólne chorych (11 m vs. 4 m) oraz na czas wolny od progresji PFS, nie zależnie od lokalizacji guza – <b>POWINNA BYĆ FINANSOWANA</b> ”
<b>Sunitynib*</b> w rozpoznaniu, zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.1			
„Dla wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki G1-G2  Nie zależnie od lokalizacji guza typu GEP-NEN, warunkiem aktywności jest wysokozróżnicowany guz G1-G2 – Wydłużenie czasu wolnego od progresji PFS o 6 miesięcy.”	„Nie powinna być finansowana w rakach gruczołowych trzustki, tylko w guzach GEP-NET.”	„Dla <u>wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki G1-G2</u>  Nie zależnie od lokalizacji guza typu GEP-NEN, warunkiem aktywności jest wysokozróżnicowany guz G1-G2 – <b>POWINNA BYĆ FINANSOWANA</b> . Wydłużenie czasu wolnego od progresji PFS o 6 miesięcy”	

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu <sup>^</sup>
<p><b>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	<b>Wszystkie oceniane substancje czynne w analizowanych wskazaniach<sup>^</sup></b>		
	<p>Istotą proponowanych zmian jest usunięcie powyżej wymienionych leków z wykazu świadczeń gwarantowanych w takich wskazaniach, które nie oznaczają bezpośrednio obecności guza neuroendokrynnego, a jedynie ich lokalizacja może to sugerować (czyli C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 oraz C25.9), zaś pozostawienie we wskazaniach wyłącznie odpowiadających nowotworowi złośliwemu części wewnątrzwydzielniczej trzustki (C25.4). <u>Takie podejście do zagadnienia podawania ewerolimusu, irynotekanu, kapecytabiny oraz sunitynbu uważam za całkowicie logiczne i uzasadnione.</u></p> <p>Zaznaczam jednakże, że nie prowadzę leczenia guzów neuroendokrynnych i nie dysponuję danymi do wypełnienia przesłanej mi ankiety - zatem ograniczam swoją opinię do powyższego stwierdzenia.</p>		
 	<b>Kapecytabina w nowotworach neuroendokrynnych trzustki (pNEN)**, <sup>^</sup></b>		
	<p>(...) „Z uwagi na rzadkie występowanie nowotworów neuroendokrynnych trzustki (4-12 nowych przypadków na 1 mln osób/rocznie w Polsce) doświadczenia kliniczne z zastosowaniem kapecytabiny w tej grupie schorzeń są ograniczone, bazujące głównie na wynkach międzynarodowych analiz klinicznych. Chemioterapia ma zastosowanie w przerzutowych lub nieoperacyjnych guzach neuroendokrynnych trzustki NET G1/G2 i w rakach neuroendokrynnych trzustki NEC G3.”</p> <p>Ekspert zwrócił również uwagę na wynki prospektywnego badania klinicznego, w którym wykazano, iż zastosowania kapecytabiny (w połączeniu z temozolomidem) u chorych na pNEN wiązało się z uzyskaniem obiektywnej radiologicznej odpowiedzi lub stabilizacji choroby u 70% chorych, a w tym z całkowitą regresją (4%) lub częściową regresją (29%).</p> <p><u>„Leczenie kapecytabiną powinno być dedykowane i finansowane ze środków publicznych w przypadku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- guzów neuroendokrynnych trzustki dobrze lub średnio zróżnicowanych (G1, G2) i niektórych raków trzustki NEC G3 miejscowo- zaawansowanych bez możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego operacyjnego</li> <li>- w sytuacji przerzutów odległych z guza neuroendokrynnego trzustki, gdzie nie ma możliwości zastosowania innych metod terapeutycznych lub takie możliwości wyczerpano (progresja w trakcie lub po leczeniu analogami somatostatyny, PRRT, leczeniu celowanym, po metodach ablacyjnych zmian w wątrobie itp.)”</li> </ul>	<p>„Leczenie (kapecytabiną – przypis analityka AOTM) <b>nie</b> powinno być prowadzone u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z zaburzeniami pamięci lub demencją starczą oraz z innymi niedyspozycjami stanu psychicznego uniemożliwiającymi prawidłowe samodzielne przyjmowanie leku w warunkach domowych, a także u <u>chorych obciążonych problemami z przełykaniem lub wchłanianiem z przewodu pokarmowego</u> (ryzyko przedawkowania lub zażycia nieoptymalnej dawki leku);</li> <li>- z <u>wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki NEN</u> (o niskim stopniu złośliwości G1 i pośrednim stopniu złośliwości G2 wg klasyfikacji WHO z 2010 r) <u>w stadium zaawansowania CS IV z przerzutami ograniczonymi wyłącznie do wątroby</u>, u których możliwe jest przeprowadzenie doszczętej resekcji guza pierwotnego i zmian wtórnych w wątrobie (tzn.: pancretoduodenectomia z metastazektomią, zabieg radykalny R0);</li> <li>- u <u>pacjentów z de novo rozpoznanym guzem neuroendokrynnym trzustki NET G1 i G2, u których nie wykorzystano standardowych metod leczenia</u> w postaci chirurgii, metod ablacyjnych, leczenia analogami somatostatyny, PRRT, terapii celowanych ewerolimusem lub sunitynibem, innych niż CTH - gdyż w chwili obecnej brak jest mocnych dowodów z RCT III fazy odnośnie skuteczności tego typu leczenia w I linii terapeutycznej;</li> <li>- z <u>zaawansowanym lub przerzutowym guzem trzustki, bez uprzedniego potwierdzenia histo-patologicznego guza NET oraz bez odpowiednich badań immunohistochemicznych</u> uwzględniających index proliferacyjny Ki67, chromograninę, synaptofizynę i inne.”</li> </ul>	<p>„<u>Finansowanie chemioterapii kapecytabiną powinno odbywać się ze środków publicznych</u> w ramach dostępu do leku w programie lekowym lub w tzw. katalogu substancji czynnych w zakresie świadczeń zdrowotnych w trybie procedury leczenia ambulatoryjne, a w uzasadnionych przypadkach klinicznych w lecznictwie zamkniętym, w zależności od stanu chorego. Leczenie powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza onkologa we współpracy z lekarzem endokrynologiem z uwagi na specyfikę i interdyscyplinarność guzów neuroendokrynnych. <u>Z powodu braku rejestracji w krajach Unii Europejskiej - kapecytabiny dla rozpoznania nowotworów trzustki (wg ICD-10: C25), w tym guzów o charakterze neuroendokrynnym, należy poinformować o tym pacjenta i uzyskać od niego specjalną zgodę na zastosowanie terapii poza wskazaniem rejestracyjnym (tzw. "off label").</u></p> <p>Przy obecnie prowadzonym sposobie refundacji <u>terapia kapecytabiną u chorych z NET trzustki odbywa się wyłącznie w ramach programu terapii niestandardowej</u>, w oparciu o posiadany przez dany oddział szpitalny kontrakt z NFZ. Możliwość dostępu do leku są bardzo utrudnione z uwagi na różne ograniczenia finansowe poszczególnych Oddziałów NFZ. Poza tym czas oczekiwania na aprobatę wniosku (od 4-8 tygodni) jest niedopuszczalnie długi z punktu widzenia pacjenta z przerzutową chorobą nowotworową, u którego lekarz widzi uzasadnienie do zastosowania terapii kapecytabiną. <u>Opóźnienie leczenia może skutkować suboptymalnym efektem terapii, mogącym mieć negatywny wpływ na życie chorego.</u>”</p>

\* **Komentarz analityka AOTM:** Należy zauważyć, iż pozytywne stanowisko dr n. med. Emilii Filipczyk – Cisarż, dotyczące finansowania ze środków publicznych zarówno ewerolimusu, jak i sunitynibu, dotyczy stosowania ich we wskazaniu: wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynnego trzustki (w stopniu G1-G2), zaś te substancje czynne są aktualnie finansowane w tymże wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)”. Ponadto kod ICD-10: C25.4 nie stanowi przedmiotu realizowanego zlecenia Ministra Zdrowia.

\*\* **Komentarz analityka AOTM:** Stanowisko eksperckie  dotyczy jedynie zastosowania kapecytabiny w nowotworach neuroendokrynnych (NEN), ze szczególnym uwzględnieniem NEN trzustki (pNEN). Należy jednakże zauważyć, iż guzy te są zakwalifikowane do kodu ICD-10: C25.4, który zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania, jednakże z uwagi na fakt, iż kod ICD-10 określa jego lokalizację, nie zaś typ histopatologiczny guza, dlatego też w świetle opinii prof. Andrzej Lewińskiego, zdecydowano się poszerzyć niniejszy raport o dane dotyczące zastosowania



---

kapecytabiny (oraz irynotekanu) o populację chorych na pNEN. W przypadku ewerolimusu oraz sunitynibu, nie było to konieczne, gdyż są one obecnie refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4).”

^ podkreślenia własne analityka AOTM

Źródło: stanowisko eksperta dr n. med. Emilii Filipczyk – Cisarż, prof. dr hab. Andrzej Lewiński oraz 

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach danych: National Guideline Clearinghouse, Trip DataBase (zastosowano filtr: *guidelines*), New Zealand Guidelines Group oraz Guidelines International Network (data ostatniego wyszukiwania: 14.02.2014 r.).

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego wyszukiwania 14.02.2014 r.): *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* (KCE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *Prescrire International*, *Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Polska Unia Onkologii* (PUO, Polska), *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK), *European Cancer Observatory* (ECO), *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *National Cancer Institute* (NCI), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

W trakcie wyszukiwania zastosowano poniższe słowa kluczowe odpowiadające ocenianym substancjom czynnym (*everolimus*, *irinotecan*, *capecitabine*, *sunitinib*) oraz analizowanemu rozpoznaniu: nowotwór/rak trzustki (*pancreatic cancer*). Należy podkreślić, iż nie wyszukiwano wytycznych odnoszących się do leczenia nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego, głównie żołądkowo-jelitowo--trzustkowych (ang. *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*, GEP-NEN), jak również nie dookreślano wyszukiwania do guzów neuroendokrynnych trzustki (*pancreatic NEN*, pNEN) z uwagi na fakt, iż wskazania te są kwalifikowane do innych niż oceniane kody ICD-10 (pNEN jest określony kodem ICD-10: C25.4) i nie stanowią one przedmiotu niniejszego opracowania. Ponadto należy zauważyć, iż w trakcie wyszukiwania nie zidentyfikowano wytycznych praktyki klinicznej, które różnicowałyby zalecane metody leczenia w zależności od umiejscowienia guza w trzustce, dlatego też opisane poniżej rekomendacje kliniczne dotyczą zalecanych metod terapii nowotworów trzustki, niezależnie od kodów ICD-10, do których byłyby one klasyfikowane.

Odnaleziono 11 zagranicznych oraz międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia nowotworów trzustki. Ponadto odnaleziono również wytyczne Polskiej Unii Onkologii odnoszące się do analizowanego problemu zdrowotnego. Z uwagi na ograniczenia czasowe zdecydowano się opisać jedynie najnowsze z odnalezionych rekomendacji klinicznych (opublikowane w przeciągu ostatnich 3 lat). Łącznie opisano wytyczne opublikowane przez 5 organizacji.

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

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

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

Ponadto z uwagi na treść nadesłanych opinii ekspertów praktyki klinicznej, w których odnosili się oni również do pNEN, oraz pomimo faktu, iż to rozpoznanie nie jest bezpośrednio przedmiotem niniejszego opracowania, zdecydowano się przedstawić krótkie podsumowanie rekomendacji klinicznych, dotyczących leczenia nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Poniżej opisano 4 wytyczne (w tym wytyczne PUO z 2013 r.), na które [REDAKTOWANE] w swojej opinii, przy czym należy podkreślić, iż skupiono się jedynie na informacjach, dotyczących zastosowania ocenianych substancji czynnych.

Zgodnie z wytycznymi PUO 2013 w przypadku leczenia guzów neuroendokrynnych trzustki, dających przerzuty (rozśiew choroby) stosuje się CTH lub terapię izotopową lub bioterapię. W przypadku tej ostatniej dostępne są „dwa leki celowane: inhibitor kinazy serynowotreoninowej mTOR – **ewerolimus** oraz antyangiogeny inhibitor kinaz tyrozynowych – **sunitynib** (oba leki zarejestrowane w wyżej zróżnicowanych NEN trzustki – G1 oraz G2). Skuteczność obu leków została oceniona w badaniach z losowym doбором, w których w większości uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem NEN dobrze zróżnicowanych (G1). Oba leki wydłużyły PFS o ok. 6 mies. względem PLC (sunitynib: 5,5 mies. vs. 1,4 mies., ewerolimus: 11 mies. vs. 4,6 mies.) Zgodnie z treścią powyższych wytycznych stosowanie obu leków biologicznych należy rozważać u chorych na zaawansowanego NEN trzustki o dobrym zróżnicowaniu. Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania obu leków, a wybór powinien uwzględniać – przede wszystkim – profil działań niepożądanych w kontekście chorób współwystępujących.” Również wytyczne NCCN z 2014 r. zalecają stosowanie **ewerolimusu** (w dawce 10 mg/d p.o.) lub **sunitynibu** (w dawce 37,5 mg/d p.o.) w przypadku miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego i/lub przerzutowego guza neuroendokrynnego trzustki, który daje objawowy lub charakteryzuje się klinicznie znaczącą masą nowotworu, bądź progresją choroby. U tych chorych wytyczne NCCN, jako jedyne, rekomendują również stosowanie CTH cytotoksycznej z zastosowaniem: **kapecytabiny**, dakarbazyny, doksorubicyny, 5-FU, streptozocyny oraz temozolomidu. Natomiast w odniesieniu do **ewerolimusu** oraz **sunitynibu** wytyczne te podają, iż wykazują one przeciwnowotworową aktywność oraz powodują poprawę PFS u chorych na zaawansowanego pNET, zaś w przypadku **kapecytabiny** jej zastosowanie w skojarzeniu z oksaliplatyną wiązało się z wystąpieniem odpowiedzi u 23% chorych z nisko zróżnicowanym NET oraz u 30% z wysoko zróżnicowanym guzem (w badaniu II fazy). Natomiast w badaniach retrospektywnych wykazano, iż podanie terapii skojarzonej – **temozolomid z kapecytabiną** wiązało się z uzyskaniem: obiektywnej odpowiedzi radiograficznej u 70% chorych oraz mediany PFS równej 18 mies., odsetka odpowiedzi na zastosowane leczenie na poziomie 43-61% chorych (serie przypadków na małej grupie chorych: odpowiednio: 7 i 18 pacjentów), przy czym u jednego z nich zaobserwowano chirurgicznie udowodnioną całkowitą odpowiedź patologiczną na leczenie. Ponadto także zgodnie z wytycznymi ESMO z 2012 roku podawanie **ewerolimusu** i **sunitynibu** jest zalecane chorym na pNET (na podstawie wyników dwóch badań RCT III fazy). Natomiast w odniesieniu do **kapecytabiny** wytyczne te podają, iż jej zastosowanie jako terapii skojarzonej z temozolomidem jest obiecującą metodą terapii pNET. Podobnie wytyczne ENETS z 2012 r. wymieniają **ewerolimus** oraz **sunitynib** jako nowe opcje terapeutyczne, które mogą być zastosowane u chorych z nieoperacyjnym progresywnym pNET, jako alternatywa lub jako II linia leczenia po wystąpieniu progresji po CTH opartej na streptozocynie.

Podsumowując **ewerolimus** oraz **sunitynib** są zalecane, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących). Natomiast **irynotekan** stosowany w schemacie chemioterapii: **FOLFIRINOX** jest rekomendowany, przez wszystkie odnalezione wytyczne, do stosowania u chorych na miejscowo zaawansowanego, bądź przerzutowego raka trzustki. Należy podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi ESMO-ESDO z 2012 r. schemat FOLFIRINOX może być stosowany u chorych  $\leq 75$  r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1 w skali ECOG) oraz poziomem bilirubiny  $\leq 1,5$  GGN (górną granicy normy). W odniesieniu do **kapecytabiny** odnaleziono zaś zarówno: **jedną pozytywną rekomendację kliniczną (NCCN 2014), dotyczącą jej stosowania (w skojarzeniu z gemcytabiną lub monoterapią) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki oraz jedną pozytywną rekomendację** (wydaną także przez NCCC w 2014 r.), **wymieniającą kapecytabinę (w skojarzeniu z oksaliplatyną lub temozolomidem), jako jeden ze schematów chemioterapii cytotoksycznej, zalecanych do stosowania w terapii miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego i/lub przerzutowego guza neuroendokrynnego trzustki.** Jednakże należy podkreślić, iż dla pierwszego ze wskazań inne odnalezione wytyczne (ESMO-ESDO 2012 oraz PUO 2013) podkreślają brak jednoznacznych dowodów, które dowodziłyby skuteczności terapii skojarzonej GEM z CAP. W związku z czym wytyczne ESMO-ESDO nie rekomendują stosowania tego schematu u chorych na przerzutowego raka trzustki. Natomiast w odniesieniu do drugiego wskazania warty zaznaczenia jest fakt, iż rekomendacja NCCN została

---

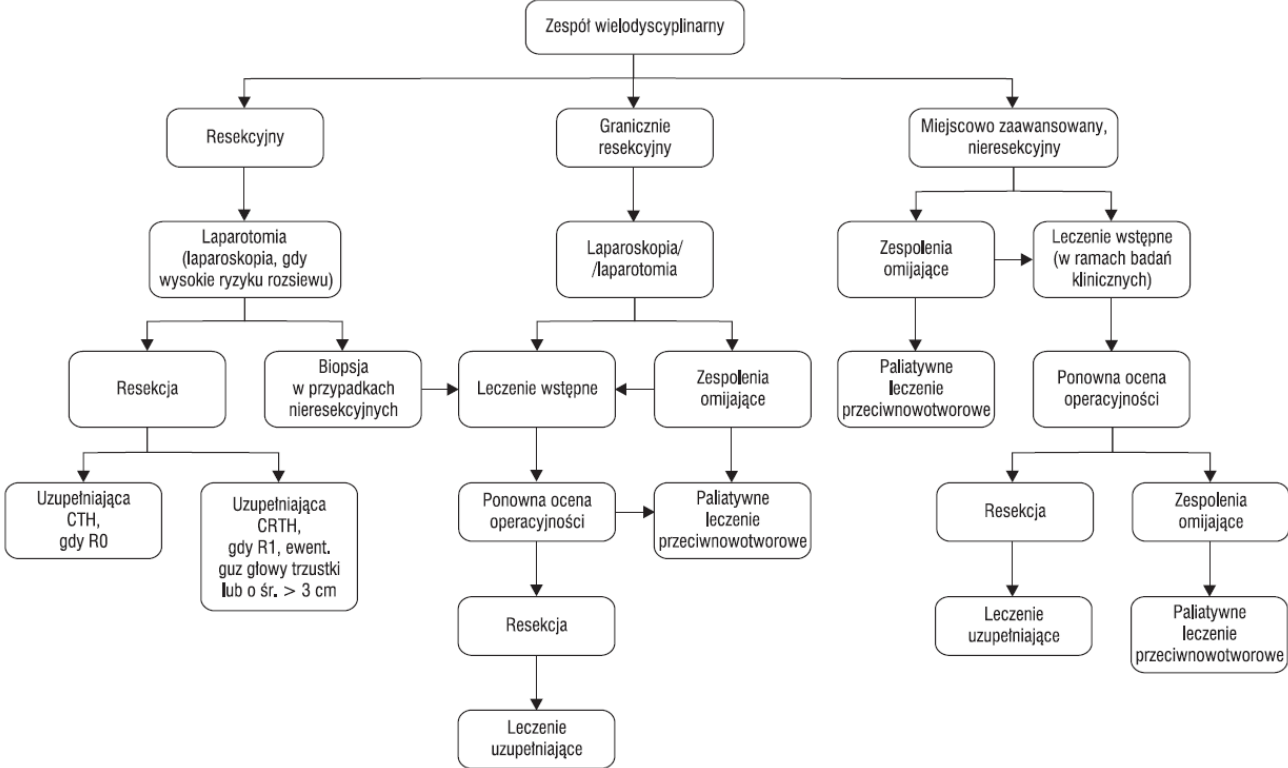
wydana w oparciu o wyniki badań o niskiej wiarygodności (prospektywnych serii przypadków dotyczących niewielkiej liczby chorych, bądź otwartego, nie porównawczego badania II fazy).

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

Tabela 17. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów złośliwych trzustki

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

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Substancja czynna
		<p>1), <b>kapecytabiną</b>, cisplatyną (szczególnie u chorych z podejrzeniem dziedzicznego nowotworu) oraz w schemacie trójlekowym: z docetaksem i <b>kapecytabiną</b> (schemat GTX) [kategoria 2B].</p> <p>[Wszystkie przedstawione rekomendacje należą do kategorii wiarygodności dowodów 2A, chyba że wskazano inaczej.]</p>	
USA	NCI 2013 National Cancer Insitute	<p><b>Leczenie raka trzustki w stadium I i II:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>operacja – radykalne wycięcie trzustki metodą: pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a, całkowita pankreatektomia (jeżeli konieczna z zastosowaniem odpowiednich marginesów) oraz dystalna pankreatektomia (dla guzów umiejscowionych w obrębie trzonu i ogona trzustki);</li> <li>pooperacyjna chemioradioterapia – radykalna resekcja trzustki, po której podano CTH z zastosowaniem 5-FU oraz RTH;</li> <li>pooperacyjna chemioterapia – radykalna resekcja trzustki, po której podano CTH z zastosowaniem GEM lub 5-FU z leucovorinem.</li> </ol> <p><b>Leczenie raka trzustki w stadium III (lokalnie zaawansowany):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>paliatywna operacja – utworzenie bypassów dróg żółciowych i/lub żołądka, przezskórne radiologiczne umieszczenie stentów dróg żółciowych lub endoskopowe protezowanie dróg żółciowych;</li> <li>chemioradioterapia – CRTH po której podaje się CTH lub CTH po której podaje się CRTH (dla chorych, u których nie stwierdzono przerzutów);</li> <li>chemioterapia – GEM lub GEM+ erlotynib, lub <b>FOLFIRINOX</b> (5-FU+ Leucovorin+ <b>irynotekan</b> +oksalipatyna – na podstawie badania II/III fazy, przeprowadzonego na chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki o stanie sprawność 0-1 w skali ECOG).</li> </ol> <p><b>Leczenie raka trzustki w stadium IV:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>leczenie paliatywne – leczenie przeciwbólowe (w tym polegające na chirurgicznym przerwaniu szlaków przewodzenia bólu) oraz leczenie wspomagające; a także paliatywna operacja utworzenia bypassów dróg żółciowych– utworzenie bypassów dróg żółciowych i/lub żołądka, przezskórne radiologiczne umieszczenie stentów dróg żółciowych lub endoskopowe protezowanie dróg żółciowych;</li> <li>chemioterapia – GEM, GEM+ erlotynib, lub <b>FOLFIRINOX</b> (5-FU+ Leucovorin+ <b>irynotekan</b> +oksalipatyna).</li> </ol> <p><b>Leczenie nawracającego raka trzustki:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>leczenie paliatywne;</li> <li>chemioterapia – FU lub GEM.</li> </ol> <p>Zgodnie z treścią wytycznych aktualnie jest prowadzone badanie kliniczne 3 fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gemcytabiny w monoterapii z terapią skojarzoną gemcytabiną i kapecytabiną.</p>	<p><b>Irnotekan</b> <u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> w leczeniu raka trzustki w stadium III i IV.</p>
Polska	PUO 2013	<p>Guz operacyjny (chorzy w I i II stopniu zaawansowania) – zaleca się przeprowadzenie radykalnego leczenia operacyjnego. Wykazano, iż uzupełniająca CTH lub CRTH w niewielkim stopniu poprawiają wyniki leczenia wczesnego raka trzustki. Z uwagi na towarzyszący ból poza leczeniem przeciwnowotworowym należy stosować także postępowanie objawowe. Niekiedy stosuje się leczenie neoadiuwantowe, które może doprowadzić do resekcyjności guza. Na poniższym schemacie przedstawiono postępowanie u chorych na raka trzustki w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych [Źródło: PUO 2013].</p>	<p><b>Irnotekan</b> <u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) raka trzustki oraz jako leczenie paliatywne u chorych w dobrym stanie sprawności.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Substancja czynna
		 <p>Leczenie raka trzustki w zależności od stopnia zaawansowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Stadium operacyjne</b> – metodą z wyboru jest radykalne leczenie chirurgiczne (to jedyna metoda pozwalająca na uzyskanie wyleczenia). Najczęściej stosowaną metodą jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a lub jej modyfikacja z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso-Longmire'a, wraz z regionalną limfadenektomią. Następnie stosuje się CTH uzupełniającą z zastosowaniem gemcytabiny (GEM, lepiej tolerowana przez chorych), bądź fluorouracyl z folinianem wapniowym. Wartość uzupełniającej CRTH, samodzielnie lub w skojarzeniu z wcześniejszą CTH, oraz sekwencja i schemat leczenia są przedmiotem kontrowersji. Korzyści z CTH GEM z następową CRTH opartą na FU mogą odnosić chorzy z guzami głowy trzustki, guzami o wielkości powyżej 3 cm, a zwłaszcza po resekcjach R1.</li> <li><b>Guz nieoperacyjny, stadium zaawansowania miejscowego</b> – możliwe jest zastosowanie: paliatywnej CTH, indukcyjnej CTH z następową CRTH, indukcyjnej CRTH lub leczenia wyłącznie objawowego. Stosuje się następujące schematy chemioterapii:             <ol style="list-style-type: none"> <li>Gemcytabina (w leczeniu uzupełniającym): 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15.; 6 kursów co 28 dni;</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>Kapecytabina</b> Nie wykazano jednoznacznie skuteczności stosowania terapii skojarzonej GEM z CAP, stosowanych jako leczenie paliatywne.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Substancja czynna
		<p>b. Fluorouracyl z LV (w leczeniu uzupełniającym): folinian wapniowy 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.–5.; fluorouracylu 425 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1.–5.; 6 kursów co 28 dni;</p> <p>c. Gemcytabina: 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tyg. (tydz. 8.) kolejny cykl - w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni;</p> <p>d. Gemcytabina z erlotynibem: gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl — gemcytabina w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni; erlotynib 100 mg p.o. na dobę (leczenie ciągłe);</p> <p>e. <b>FOLFIRINOX</b>: oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; <b>irynotekan</b> 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m<sup>2</sup> 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni;</p> <p>f. Oksaliplatyna z fluorouracylem (2. linia): oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup>, dzień 8. i 22.; folinian wapniowy 200 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; FU 2000 mg/m<sup>2</sup> wlew 24-godzinny i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; co 6 tyg.</p> <p>3. <b>Leczenie paliatywne</b> – jego celem jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. <u>Podstawową metodą leczenia paliatywnego jest CTH.</u> Do niedawna standardem była monoterapia GEM, ponadto badano również stosowanie GEM <b>w skojarzeniu z cisplatiną oraz kapecytabiną, nie wykazano jednak jednoznacznie ich wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych.</b> Natomiast dla terapii skojarzonej GEM i erlotynib wykazano dla 1. linii leczenia marginalne korzyści związane z czasem przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest znacznie wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia. Wykazano również, iż wielolekowa CTH schematem <b>FOLFIRINOX</b> umożliwia potrojenie odsetka odpowiedzi bezpośredniej (32 v. 9%), podwojenie czasu wolnego od progresji (6,4 v. 3,3 mies.) oraz znaczące (mediana 11,1 v. 6,8 mies.) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego względem monoterapii GEM. Jednakże stosowanie schematu FOLFIRINOX wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. W związku z powyższymi wynikami <u>zaleca się rozważenie zastosowania CTH FOLFIRINOX u wszystkich chorych na przerzutowego raka trzustki będących w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej.</u></p> <p>Jako II linię leczenia (u chorych leczonych wcześniej GEM) <u>zaleca się rozważenie CTH: FU z oksaliplatiną</u>, jednakże skuteczność takie postępowania nie została ustalona.</p> <p><b>Leczenie objawowe</b> – u chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolyzy splotu trzewnego.</p>	
Kanada	Ontario 2013 i 2011 Ministerstwo zdrowia provincji Ontario	<p><b>Operacyjny rak trzustki</b> (uaktualnienie wytycznych z 2007 i 2012 r.): U chorych z operacyjnym gruczolakorakiem trzustki zaleca się zastosowanie pooperacyjnej CTH: 6-mies. cykl terapii 5-FU z kwasem foliowym, bądź monoterapii GEM. Nie potwierdzono do tej pory roli pooperacyjnej RTH, dlatego też nie jest ona zalecana u chorych, u których nie stwierdzono komórek nowotworowych w marginesach operacyjnych. Natomiast u chorych z pozytywnymi marginesami zastosowanie adiuwantowej RTH może mieć korzystny wpływ na przeżycie chorego. W wytycznych tych podkreślono również brak wystarczających dowodów uzasadniających stosowanie neoadiuwantowej CTH lub RTH, bądź zastosowania śródoperacyjnej RTH.</p> <p><b>Nieoperacyjny miejscowo zaawansowany rak trzustki</b> (uaktualnienie wytycznych z 2004r r.): Zalecaną praktyką jest stosowanie połączenia CTH i RTH. Zalecanym lekiem do stosowania w połączeniu z RTH jest 5-FU podawana w postaci bolusu lub wlewu dożylnego, bądź GEM. Monoterapia GEM jest dopuszczalną metodą leczenia.</p> <p><b>Zastosowanie GEM w zaawansowanym raku trzustki</b> (rekomendacja z 2005 r. zarchiwizowana w 2005 r.) Rekomenduje się podawania GEM u chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka trzustki. Wykazano bowiem poprawę przeżycia w tej populacji chorych.</p> <p><b>Zastosowanie schematu FOLFIRINOX jako I linii leczenia w przerzutowym raku trzustki</b> (ang. <i>metastatic pancreatic adenocarcinoma</i>, MPA): Schemat <b>FOLFIRINOX</b> jest zalecany jako I linia leczenia u chorych dorosłych z MPA, o stanie sprawności 0-1 w skali ECOG oraz poziomem</p>	<p><b>Irynotekan</b></p> <p><u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> jako I linia leczenia przerzutowego raka trzustki, u chorych o stanie sprawności 0-1 w skali ECOG oraz poziomem bilirubiny &lt;1,5 GGN.</p>



Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Substancja czynna
		bilirubiny <1,5 GGN (26 mmol/l). Wykazano, iż jego zastosowanie przedłuża czas przeżycia oraz zmniejsza prawdopodobieństwo pogorszenia stanu zdrowia i jakości życia.	
Świat	ESMO-ESDO 2012**	<p>Jedyną skuteczną metodą leczenia jest <b>radikalna operacja</b>, którą można przeprowadzić jedynie u chorych ze wczesnym stadium choroby (głównie stadium I i niektóre przypadki w stadium II). Stosuje się głównie częściową pankreatoduodenektomię, a także dystalną resekcję trzustki (jeżeli guz jest zlokalizowany w trzonie lub ogonie trzustki). Niekiedy przeprowadza się również całkowitą pankreatektomię.</p> <p>Jako <b>leczenie adiuwantowe</b> stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6-cio mies. CTH GEM lub 5-FU [poziom dowodów I; A];</li> <li>- nie zaleca się stosowania RCTH poza badaniami klinicznymi, z uwagi na brak dowodów na jakąkolwiek zaletę wynikającą ze stosowania adiuwantowej lub addytywnej CRTH w porównaniu z adiuwantową/addytywną CTH [poziom dowodów I;B].</li> </ul> <p><b>Neadiuwantowa CTH lub CRTH:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie powinny być one stosowane (również sama RTH) poza badaniami klinicznymi w przypadku operacyjnego guza [poziom dowodów III; B];</li> <li>- chorzy u których pojawiły się przerzuty lub nastąpiła lokalna progresja w czasie neoadiuwantowej CTH nie powinni być kwalifikowani do operacji [poziom dowodów: IV, B];</li> <li>- u chorych z nieoperacyjnym guzem zaleca się podanie GEM (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 30 min) [poziom dowodów I; A].</li> </ul> <p><b>Leczenie choroby przerzutowej (IV stadium):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do niedawna GEM była standardem postępowania [poziom dowodów I;B], nie zaleca się stosowania <b>terapii skojarzonej GEM</b> z innymi cytotoksycznymi lekami (takimi jak: 5-FU, <b>kapecytabiną</b>, <b>irynotekaniem</b>, cis- lub oksaliplatyną), z uwagi na brak znaczącego wpływu na czas przeżycia pacjentów z miejscowo zaawansowaną i przerzutową chorobą nawet w dużych badaniach RCT 3 fazy. <b>Wyniki badań dla terapii skojarzonej GEM z kapecytabiną są niejednoznaczne;</b></li> <li>- schemat <b>FOLFIRINOX</b> może być rozważony do stosowania u chorych ≤ 75 r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1) oraz poziomem bilirubiny ≤ 1,5 GGN (górną granicę normy) (dla tego schematu wykazano poprawę OS u chorych z rakiem trzustki w stadium IV);</li> <li>- możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej GEM z erlotynibem, jednakże leczenie erlotynibem należy kontynuować jedynie w przypadku wystąpienia wysypki skórnej w ciągu pierwszych 8 tyg. leczenia;</li> <li>- <b>II linia:</b> leczenie skojarzone 5-FU z oksaliplatyną może być rozważone jako II linia leczenia, gdy w I linii stosowano GEM w monoterapii, natomiast jeżeli jako I linię leczenia chory otrzymywał CTH w schemacie FOLFIRINOX, po progresji należy rozważyć podawanie GEM jako II linii leczenia.</li> </ul>	<p><b>Irnotekan</b></p> <p><u>IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX</u> w leczeniu przerzutowego raka trzustki, u chorych ≤ 75 r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1) oraz poziomem bilirubiny ≤ 1,5 GGN.</p> <p>Nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej GEM z IRI.</p> <p><b>Kapecytabina</b></p> <p><u>Nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej GEM z CAP</u> u chorych na przerzutowego raka trzustki. Wyniki dostępnych badań są niejednoznaczne.</p>

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

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

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 17 lutego 2014 r. przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia: *Haute Autorité de Santé (HAS, Francja)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia)*, *Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA, Austria)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia)*, *Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Kanada)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Kanada)*, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia)*, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Niemcy)*.

W przebiegu powyższego wyszukiwania zastosowano następujące słowa kluczowe: *capecitabine, irinotecan, everolimus, afinitor, sunitynib*. Odnaleziono jedną – **pozytywną – rekomendację finansową** z Nowej Zelandii z 2012 r. (PTAC) odnoszącą się do finansowania **irynotekanu** oraz oksaliplatyny, stosowanych razem z infuzją 5-fluorouracylu (w schemacie CTH FOLFIRINOX) u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki, o dobrym stanie sprawności (0-1 w skali ECOG). Jej dokładna treść została przedstawiona w poniższej tabeli. Nie odnaleziono natomiast żadnych rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (nowotwór złośliwy trzustki, nie zależnie od jego typu i umiejscowienia). Zidentyfikowano jedynie rekomendacje dotyczące jej stosowania jedynie we wskazaniach rejestracyjnych. Również w odniesieniu do ewerolimusu (Afinitor) oraz sunitynibu odnaleziono jedynie rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wskazań rejestracyjnych tych leków – w tym do nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNEN), dla którego to wskazania dla obu leków większość z odnalezionych rekomendacji była pozytywna, jednakże z uwagi na fakt, iż to rozpoznanie jest zakwalifikowane do innego kodu ICD-10, niż te których dotyczy niniejsze opracowanie, nie zostały one opisane w poniższej tabeli.

Tabela 18. Rekomendacja refundacyjna dla irynotekanu w schemacie FOLFIRINOX

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

PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, CTH – chemioterapia

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych oraz jedną pozytywną rekomendację refundacyjną dla stosowania irynotekanu (w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX) w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki u chorych z dobrym stanem sprawności (0-1 w skali ECOG). Ponadto zidentyfikowano również jedną pozytywną (*NCCN 2014*) rekomendację kliniczną dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu raka trzustki.

Jednakże odnaleziono również negatywną rekomendację kliniczną (ESMO-ESDO 2012) dla jej zastosowaniu w tym wskazaniu, z uwagi na sprzeczne wyniki badań dotyczących zastosowania terapii skojarzonej gemcytabiną z kapecytabiną u chorych na przerzutowego raka trzustki. Stwierdzenie to zostało również zawarte w wytycznych PUO z 2011 r. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych rekomendacji refundacyjnych dla kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki.

Nie odnaleziono również żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu czy też sunitynibu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych odpowiednio kodami ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 i C25.9 oraz C25.9, zgodnymi ze zleceniem Ministra Zdrowia. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania tych substancji czynnych w ich wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4.

Tabela 19. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

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

IRI – irynotekan, CAP – kapecytabina, GEM – gemcytabina, POZ – rekomendacja pozytywna, NEG – rekomendacja negatywna, GGN – górna granica normy (dla bilirubiny)

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Ewerolimus (Afinitor), irinotekan, kapecytabina oraz sunitynib są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii lub w programach lekowych.

Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r.)<sup>2</sup>

W ramach programów lekowych ze środków publicznych finansowane są:

- kapecytabina w programie lekowym (kategoria - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) „Leczenie raka piersi (C50)”
- ewerolimus (Afinitor) w programach lekowych: „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
- sunitynib w programach lekowych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” ; „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Kapecytabina poza refundacją w ramach programu lekowego, finansowana jest także w ramach chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznań wg ICD-10 dotyczy nowotworów żołądka, nowotworów jelita grubego oraz nowotworów sutka. Szczegółowe wskazania zostały określone w załączniku C.5. do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Irynotekan jest refundowany ze środków publicznych w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii ( w kategorii C), zakres rozpoznań wg ICD-10 dla irynotekanu dotyczy ogólnie nowotworów układu pokarmowego, nowotworów układu oddechowego, nowotworów autonomicznego układu nerwowego oraz nowotworów kości i tkanki łącznej<sup>3</sup>. Szczegółowe wskazania zostały określone w załączniku C.35. do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

---

<sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych <http://dziennikmz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=42> (11.03.2014)

<sup>3</sup> Szczegółowe zestawienie finansowanych ze środków publicznych rozpoznań wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 dla każdej z ocenianych substancji zostało przedstawione w złączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

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

## IRINOTEKAN

Tabela 20. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną irinotekan (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
<b>Substancja czynna: Irinotecani hydrochloridum trihydricum Grupa limitowa 1025.0, Irinotecanum</b>								
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1965,96	2064,26	2064,26	C.35.	bezpłatne	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	237,39	249,26	249,26	C.35.	bezpłatne	0
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	651,02	683,57	683,57	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	20,44	21,46	21,46	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	47,19	49,55	49,55	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	34,56	36,29	36,29	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	64,8	68,04	68,04	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990766482	37,8	39,69	39,69	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990766499	75,6	79,38	79,38	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990766505	189	198,45	198,45	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990871056	36,18	37,99	37,99	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990871087	81	85,05	85,05	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 7,5 ml	5909990871124	129,6	136,08	136,08	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990871155	253,8	266,49	266,49	C.35.	bezpłatne	0
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871162	426,6	447,93	447,93	C.35.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, C35 – lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany

## KAPECYTABINA

Tabela 21. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną kapecytabina (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenia załącznika	PO	WDS
<b>Substancja czynna: Capecitabinum, grupa limitowa 1006.0, Capecitabinum</b>								
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5055565707531	183,6	192,78	181,44	C.5.	bezpłatne	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5055565707548	1223,64	1284,82	1209,6	C.5.	bezpłatne	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5055565709153	367,2	385,56	362,88	C.5.	bezpłatne	0
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991003456	183,6	192,78	181,44	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991003463	1231,2	1292,76	1209,6	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine Adamed, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991072971	183,6	192,78	181,44	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine Adamed, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991072988	1188	1247,4	1209,6	C.5. B.9.	bezpłatne	0

Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991004699	1166,4	1224,72	1209,6	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991004736	174,96	183,71	181,44	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine Polpharma, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991015657	174,96	183,71	181,44	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine Polpharma, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909991015695	1166,4	1224,72	1209,6	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine Teva, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909990958184	172,8	181,44	181,44	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine Teva, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909990958191	1152	1209,6	1209,6	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine medac, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	4037353015395	174,96	183,71	181,44	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine medac, tabl. powl., 300 mg	28 tabl.	4037353015401	163,3	171,47	169,34	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Capecitabine medac, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	4037353015418	1166,4	1224,72	1209,6	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Coloxet, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991013646	189	198,45	181,44	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Coloxet, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991013783	1260	1323	1209,6	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991011079	175,5	184,28	181,44	C.5.	bezpłatne	0
Ecansya, tabl. powl., 300 mg	60 tabl.	5909991011147	351	368,55	362,88	C.5.	bezpłatne	0
Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909991011239	1170	1228,5	1209,6	C.5.	bezpłatne	0
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	267,79	281,18	181,44	C.5. B.9.	bezpłatne	0
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1776,33	1865,15	1209,6	C.5. B.9.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, C.5.- lista szczegółowych wskazań wg ICD-10 w których jest refundowany. B.9.-program lekowy leczenie raka piersi

## EWEROLIMUS

Tabela 22. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną ewerolimus (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDS
<b>Substancja czynna: ewerolimus Grupa limitowa:1086.0, Ewerolimus</b>								
Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990711567	12088,44	12692,86	12692,86	B.10.; B.53.	bezpłatne	0
Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990711598	16159,18	16967,14	16967,14	B.10.; B.53.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; B.10. – program lekowy leczenie raka nerki B.53. -Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)

## SUNITYNIB

Tabela 23. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną sunitynib (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r)

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

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

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 14.03.2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0089/W/07580/TC substancje czynne:

- Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9);
- Irynotekan w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2);
- Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (kod ICD-10: C25.1);
- Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9)

są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę złożonych wniosków i wydanych zgód oraz liczbę pacjentów na chemioterapię niestandardową w rozpoznaniach odpowiadających ocenianym w niniejszym raporcie kodom ICD-10 w latach 2010-2013, zgodną z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji.

Tabela 24 Liczba złożonych wniosków i wydanych zgód, liczba pacjentów na chemioterapię niestandardową w rozpoznaniu głównym C25 z rozszerzeniami w latach 2010-2013

ICD-10	2010			2011			2012			2013		
	Liczba wniosków	Liczba zgód	Liczba unikalnych nr pesel	Liczba wniosków	Liczba zgód	Liczba unikalnych nr pesel	Liczba wniosków	Liczba zgód	Liczba unikalnych nr pesel	Liczba wniosków	Liczba zgód	Liczba unikalnych nr pesel
C25	6	4	3	8	8	6	33	31	16	31	30	18
C25.0	2	2	1	3	3	2	34	33	14	16	15	10
C25.1				4	5	5	9	8	5	12	11	5
C25.2							1	1	1	10	9	7
C25.8	2	2	2	2	5	5	32	29	13	33	31	15
C25.9				7	5	5	59	53	26	63	61	31

Tabela 25 Wartość zgód ocenianych, w niniejszym raporcie, substancji czynnych, stosowanych w rozpoznaniach według kodów ICD-10, które zgodnie ze zleceniem MZ są przedmiotem niniejszego raportu, w ramach chemioterapii niestandardowej w 2013 roku

Substancja czynna (jednostka substancji czynnej) – droga podania	Rozpoznanie główne wg kodu ICD-10	Wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód	Wartość zgód	Wyliczana średnia wartość 1 jednostki substancji czynnej ze zgód
Ewerolimus (mg) p.o.	C25	■	■	■
	C25.0	■	■	■
	C25.1	■	■	■
	C25.2	■	■	■

Substancja czynna (jednostka substancji czynnej) – droga podania	Rozpoznanie główne wg kodu ICD-10	Wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód	Wartość zgód	Wyliczana średnia wartość 1 jednostki substancji czynnej ze zgód
	C25.8	■	■	■
	C25.9	■	■	■
<b>Kapecytabina</b> (mg) p.o.	C25.1	■	■	■
<b>Irynotekan</b> <i>hydrochloridum trihydricum</i> □ (mg) parenteral	C25.0	■	■	■
	C25.2	■	■	■
<b>Irynotekan*</b> (mg) parenteral	C25.0	■	■	■
	C25.2	■	■	■
<b>Sunitynib</b> (mg) p.o.	C25.9	■	■	■

\* zgodnie z załącznikiem 1 do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, w Polsce zarejestrowane są dwa produkty lecznicze, dla których w powyższym obwieszczeniu podano skład w postaci „Irinotecanum” nie zaś „Irinotecani hydrochloridum trihydricum” jak dla pozostałych leków zawierających tę substancję czynną. Są to produkty lecznicze *Campto* oraz *Irinotecan Hospira*, jednakże zgodnie z ich ChPL zawierają one irynotekan w postaci trójwodnego chlorowodoru. W związku z powyższym w toku dalszej analizy nie różnicowano obliczeń dla irynotekanu w podziale na te dwie metody zapisu jego postaci.

^w otrzymanej korespondencji z NFZ nie wskazano jakiej jednostki dotyczy wartość zgód czy wyliczana średnia wartość 1 jednostki substancji czynnej ze zgody – przyjęto, że wartości dotyczą PLN.

Wg danych NFZ, udostępnionych w piśmie z dnia 14 marca 2014 r., NFZ/CF/DGL/2014/073/0089/W/07580/TC, zastrzeżono, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazywane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku i w związku z tym średnia cena za jednostkę substancji czynnej w chemioterapii niestandardowej musi być wielkością wyliczoną.

**Komentarz analityków AOTM:** Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu nie określono liczby wniosków oraz wydanych zgód w podziale na oceniane w niniejszym raporcie substancje. Ponadto brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, jak również liczby cykli obejmujących jedną zgodę.

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest w przekazanej korespondencji informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL), na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w tabeli 25 zostały przedstawione jako wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód oraz łącznej wartości zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku pacjentów.

Natomiast wartości podane w tabeli 24 nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie związku wartości z kolumny „liczba wniosków” do wartości w kolumnie „liczba wydanych zgód” na leczenie, np.: w roku 2011 dla rozpoznania wg kodu ICD-10: C25.1 złożono 4 wnioski a wydano 5 zgód, przy czym w roku poprzednim nie podano żadnej liczby złożonych wniosków.

Taki sposób przedstawienia danych sprawia, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, otrzymujących oceniane w niniejszym raporcie substancje czynne, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na ich refundację, na podstawie w ten sposób przekazanych danych nie jest możliwe do przeprowadzenia.



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

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

Natomiast w przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki zgodnie z treścią opinii eksperta oraz opisanych wytycznych praktyki klinicznej stosowane są: ewerolimus oraz sunitynib, jak również chemioterapia streptozocyną, która jednakże nie jest obecnie zarejestrowana w Polsce. Dlatego też w opinii eksperta klinicznego „nie istnieje alternatywna chemioterapia w tym wskazaniu”

Źródło: *Opinia ekspercka dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż, oraz opinia ekspercka* XXXXXXXXXX

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki – są **gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym**. Substancje czynne gemcytabina, fluorouracyl oraz kwas folinowy które zostały wskazane jako aktualne komparatory finansowane są ze środków publicznych w ramach chemioterapii (kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Szczegółowe wskazania zostały określone w załączniku C28a. oraz C28b dla gemcytabiny, załączniku C26 dla fluorouracylu oraz w załączniku C.0.01 dla kwasu folinowego do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Poziom odpłatności dla pacjenta dla leków finansowanych w ramach chemioterapii – bezpłatnie.

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

## GEMCYTABINA

Tabela 26. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną gemcytabina DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDŚ
<b>Substancja czynna: gemcitabinum Grupa limitowa 1020.0, Gemcitabinum</b>								
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	140,4	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0

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

## FLUOROURACYL

Tabela 27. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną fluorouracyl DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	PO	WDŚ
<b>Substancja czynna: Fluorouracilum Grupa limitowa 1018.0, Fluorouracilum</b>								
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	18,21	19,12	19,12	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpłatne	0

Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	3,53	3,71	3,71	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	7,34	7,71	7,71	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	14,15	14,86	14,86	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	70,25	73,76	73,76	C.26.	bezpłatne	0

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

## KWAS FOLINOWY

Tabela 28. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną kwas folinowy (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r)

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

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

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 13.02.2014 r. – dla ewerolimusu i sunitynibu oraz 19.02.2014 r. dla irynotekanu i kapecytabiny): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano specyficzną dla opracowań wtórnych bazę *Centre for Reviews and Dissemination*. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianych technologii medycznych oraz analizowanego wskazania.

Technologie medyczne zostały określone następującymi terminami:

- sunitinib or sunitynib or pha2909040ad or "su 11248" or "pha 2909040ad" or "su 011248" or su011248 or su11248 or "su 10398" or su10398 or su010398 or "su 010398" or "suo 11248" or suo11248 or SU-11248 or SU-011248;
- *irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan;*
- *capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978;*
- everolimus or afinitor or affinitor or "nvp rad 001" or "nvp rad001" or "SDZ RAD" or "SDZ-RAD" or "RAD 001" or RAD001.

Natomiast problem zdrowotny określono: (*Neoplasm\* or Tumor\* or tumour\* or Neoplasia or Cancer\* or "neoplastic disease"*) AND "*pancrea\**".

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

Dodatkowo w trakcie selekcji pełnych tekstów publikacji, przeszukano ich referencje w celu odnalezienia innych publikacji, które mogłyby uzupełnić niniejszą analizę kliniczną. Ponadto włączono również publikacje wskazane przez jednego z ekspertów praktyki klinicznej, które dotyczą zastosowania kapecytabiny w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNEN).

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

Tabela 29. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	<p>Pacjenci z rozpoznaniem nowotworu złośliwego trzustki.</p> <p><b>Komentarz analityka AOTM:</b> wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy następujących rozpoznań wg kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9 – dla ewerolimusu, C25.0 i C25.2 – dla irynotekanu, C25.1 – dla kapecytabiny oraz C25.9 – dla sunitynibu. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionych kodów ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii. Należy zauważyć, iż w większości z odnalezionych publikacji nie doprecyzowano lokalizacji nowotworu do części trzustki, w której/których rozwinął się nowotwór, a jeżeli nawet taka informacja została zawarta w charakterystyce populacji to wyniki były podawane łącznie (niezależnie od lokalizacji w trzustce). Z uwagi na powyższe do przeglądu włączano wszystkie badania, które zostały przeprowadzone na chorych z nowotworem trzustki, które spełniały pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu. Należy podkreślić, iż z uwagi na treść otrzymanych od</p>	<p>Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia, w tym dla ewerolimusu i sunitynibu: rozpoznanie nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNEN).</p> <p><b>Komentarz analityka AOTM:</b> W przypadku ewerolimusu oraz sunitynibu wykluczano badania przeprowadzone w populacji chorych na pNEN, (kod ICD-10: C25.4). Powyższe kryterium wykluczenia zostało przyjęte z uwagi na fakt, iż stosowanie ewerolimusu oraz sunitynibu u chorych na wysoko zróżnicowanego NEN trzustki jest obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.</p>

	ekspertów stanowisk dla irynotekanu i kapecytabiny poszerzono kryteria włączenia dotyczące populacji o nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNEN). Pomimo faktu, iż to rozpoznanie jest przypisane do innego, niż będące przedmiotem tego raportu zgodnie ze zleceniem MZ, kodu ICD-10 (C25.4), w świetle otrzymanych stanowisk eksperckich oraz faktu, iż klasyfikacja ICD-10 uwzględnia jedynie umiejscowienie nowotworu, nie zaś jego typ histologiczny, zdecydowano się na powyższe rozszerzenie kryteriów włączenia dla tych dwóch substancji. Szczegółowy opis przywoływanych opinii ekspertów znajduje się w rozdziale: 3. <i>Opinie ekspertów</i> .	
Interwencja	Ewerolimus (Afinitor), irynotekan, kapecytabina, sunitynib	Inna niż produkty lecznicze zawierające w składzie substancje czynne wymienione w kryteriach włączenia.
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	Przeglądy systematyczne, metaanalizy badań RCT, randomizowane badania klinicznej III fazy, a w przypadku ich braku badania II fazy (jeżeli analizowano w nich punkty końcowe dotyczące przeżycia, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie i profilu bezpieczeństwa). Ponadto, jeżeli dla danej substancji w konkretnym schemacie czy monoterapii oraz linii leczenia nie zidentyfikowano powyższych badań, wówczas do analizy klinicznej włączano również badania o niższej wiarygodności – tj. badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne, w tym badania jednoramienne oraz serie przypadków.	Inne typy badań niż wymienione w kryteriach włączenia. Wykluczano również badania I fazy, badania obserwacyjne, badania kliniczne jednoramienne, serie przypadków – w przypadku odnalezienia badań o wyższej wiarygodności oraz opisy przypadków, badania dawki oraz interakcji pomiędzy lekami, publikacje opisowe i pogładowe.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach: angielskim, polskim;</li> <li>• badania na ludziach;</li> <li>• publikacje dla których były dostępne abstrakty oraz pełne teksty;</li> <li>• publikacje opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (ograniczenie przyjęte w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania. W przypadku zidentyfikowania badania w trakcie sprawdzania referencji lub wskazania publikacji przez eksperta praktyki klinicznej, powyższe ograniczenie nie było uwzględniane).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia;</li> <li>• badania publikowane w formie abstraktu konferencyjnego lub posteru;</li> <li>• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych.</li> </ul>

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

- dla **ewerolimusu**: 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanych molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (*Zagouri 2013*). Włączono również 1 badanie pierwotne (I/II fazy), które opublikowano po dacie odcięcia powyższego przeglądu systematycznego. Badało ono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej: ewerolimus + cetuksymab + kapecytabina u chorych na zaawansowanego raka trzustki;
- dla **irynotekanu**: 3 metaanalizy wyników opublikowanych badań RCT, stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (data odcięcia wyszukiwania najnowszego z nich to styczeń 2012) (*Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010*). Ponadto włączono 4 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do wykonanego przeglądu. Porównują one różne schematy chemioterapii, w której jednym ze stosowanych leków jest irynotekan (w tym schemat FOLFIRINOX) względem gemcytabiny w monoterapii w I linii leczenia nieoperacyjnego raka trzustki (*Rocha Lima 2004, Stathopoulos 2006, Conroy 2011, Gourgou-Bourgade 2013*). Uwzględniono również 3 badania w których irynotekan był podawany w II linii leczenia zaawansowanego raka trzustki (w 2 z nich irynotekan był stosowany w monoterapii: *Takahara 2013, Yi 2009*, zaś w 1 w schemacie FOLFIRINOX: *Lee 2013*). Nie odnaleziono badań w których irynotekan byłby stosowany (w monoterapii lub skojarzeniu) w leczeniu chorych na pNEN;
- dla **kapecytabiny**: 3 metaanalizy wyników opublikowanych badań RCT, stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (data odcięcia wyszukiwania najnowszego z nich to styczeń 2012) (*Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010*). Ponadto włączono 4 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w których kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (głównie gemcytabiną) w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (*Cunningham 2009, Herrmann 2007, Bernhard 2008, Boeck 2008*). Włączono również 2 badania, w których kapecytabina w skojarzeniu

z innymi lekami, była stosowana w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (*Berk 2012, Katopodis 2011*). Ponadto w AKL uwzględniono również 4 badania (*Bajetta 2007, Strosberg 2011, Fine 2013, Saif 2013*), w których kapecytabina była stosowana w leczeniu pNEN (były to publikacje wskazane przez jednego z ekspertów klinicznych, zaś 3 z nich zostały również zidentyfikowane w trakcie wykonanego przeglądu literatury). Opisano również publikację *Basu 2010* oraz *Oberstein 2012*, które były niesystematycznymi przeglądami dostępnych badań klinicznych, odnoszących się do terapii NEN (w tym pNEN);

- dla **sunitynibu**: 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanej molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (*Zagouri 2013*) oraz ponadto 1 badanie randomizowane II fazy, które badało skuteczność i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej sunitynibem względem braku dalszego leczenia u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki (*Reni 2013*). Ponadto opisano również, przedstawione w publikacji *Sarris 2013*, wyniki badania *Richly 2013*, które zostały zaprezentowane na corocznym spotkaniu ASCO, które odbyło się w 2013 r. Dotyczą one zastosowania terapii skojarzonej: gemcytabina + sunitynib vs gemcytabina w monoterapii, jako I linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki.

#### Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania ewerolimusu oraz sunitynibu w leczeniu raków gruczolowych trzustki, jak również dla terapii IRI lub CAP w innych niż I linia leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki;
- brak przeglądów systematycznych, z lub bez metaanalizy wyników, w których odnoszono by się do zastosowanie CAP, czy IRI w leczeniu pNEN;
- brak porównawczych badań RCT (III i II fazy) dla CAP, stosowanej w leczeniu pNEN;
- w odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10, zaś wyniki były raportowane łącznie, nie uwzględniając umiejscowienia guza. Ze względu na powyższe nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;
- jedno z odnalezionych dla irynotekanu badań porównującego jego stosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną vs. monoterapią gemcytabiną zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków. Podobne ograniczenie tyczy się większości pozostałych badań (II fazy, jednoramiennych, retrospektywnych);
- w 2 badaniach (*Strosberg 2011, Fine 2013*), włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CAP w pNEN, kwalifikowano chorych z guzem neuroendokrynnym – niezależnie od jego umiejscowienia (pNEN stanowiły w nich mniej niż 41%), zaś wyniki były raportowane łącznie – w związku z czym uzyskane w tychże badaniach wyniki dla mediany OS i PFS mają ograniczoną wiarygodność zewnętrzną;
- w badaniu *Takahara 2013* IRI w monoterapii był podawany jako co najmniej II linia leczenia, zaś dla większości chorych była to III i wyższe linia leczenia (64%).

#### Ograniczenia analizy:

- Wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania nowotworów złośliwych trzustki, zgodnych z kodami ICD-10 uzależnionymi od ocenianego leku: ewerolimus (Afinitor): C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9, irynotekan: C25.0, C25.2, kapecytabina w C25.1 oraz sunitynib: C25.9. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionych kodów ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii. Należy zauważyć, iż w większości z odnalezionych publikacji nie doprecyzowano lokalizacji nowotworu do części trzustki, w której/których rozwinął się nowotwór, a jeżeli nawet taka informacja została zawarta w charakterystyce populacji to wyniki były podawane łącznie (niezależnie od lokalizacji guza). Ponadto należy podkreślić, iż z uwagi na niespecyficzność rozpoznania określonego kodem ICD-10 oraz w świetle treści, otrzymanych od ekspertów stanowisk, zdecydowano się poszerzyć analizę, wykonaną dla irynotekanu i kapecytabiny, o populację chorych na nowotwory neuroendokryne trzustki (pNEN) – pomimo faktu, iż to rozpoznanie jest przypisane do innego, niż będące przedmiotem tego raportu, zgodnie ze zleceniem MZ, kodu ICD-10 (C25.4). Z uwagi na powyższe do wyniku przedstawionej analizy klinicznej dotyczą ogólnie nowotworów trzustki (zarówno gruczolakoraków jak i nowotworów neuroendokrynnych), bez podziału na umiejscowienie tych nowotworów w trzustce;

- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim, opublikowane w okresie ostatnich 5 lat. Ponadto pierwotnie ograniczono również wyszukiwanie ze względu na typ badania do przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz oraz badań RCT, III fazy. Badania o niższej wiarygodności były włączane w przypadku nie zidentyfikowania powyższych typów publikacji.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 1 osobę, bez krzyżowej weryfikacji z przeglądem wykonanym przez 2 analityka. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.

## Podsumowanie

### Rak gruczołowy trzustki:

- **Ewerolimus (EVE):** zgodnie z treścią odnalezonego przeglądu systematycznego *Zagouri 2013* oceniana substancja czynna (EVE) w monoterapii wykazała minimalną aktywność, przy zastosowaniu jej u chorych na przerzutowego raka trzustki jako II linia leczenia, zaś w skojarzeniu z erlotynibem nie wykazała żadnej skuteczności w tej populacji (na podstawie 2 badań nRCT II fazy, do których łącznie włączono 49 chorych). Ponadto we włączonym badaniu nieporównawczym II fazy (*Kordes 2013*), w którym EVE był podawany, w skojarzeniu z kapecytabiną oraz cetuksymabem, chorym na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (u 71% chorych była to I linia leczenia, u pozostałych dalsze linie terapii). **Mediana OS wniosła 5,0 mies. (CI: 4,1; 5,9), zaś 1 roczne przeżycie osiągnęło 12,9% chorych.** Nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla mediany OS oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli 1-roczny OS dla podgrup pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz linii leczenia (odpowiednio:  $p=0,547$ ,  $p=0,603$ ). W badaniu tym u **2 (6,5%) chorych wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie**, zaś u **5 (16,1%) pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby**. Jednakże u **ponad połowy chorych (54,8%) stwierdzono progresję choroby**. W opinii autorów tej publikacji **z uwagi na niską skuteczność oraz profil bezpieczeństwa powyższy schemat nie może być rekomendowany do stosowania w badanej populacji.**
- **Irynotekan (IRI):**
  - **I linia leczenia:** na podstawie odnalezionych metaanaliz badań RCT (*Ciliberto 2013*, *Hu 2011*, *Xie 2010*), porównujących skuteczność i bezpieczeństwo **gemcytabiny w skojarzeniu z irynotekaniem względem monoterapii GEM**, stosowanych w I linii leczenia chorych na miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, **wykazano iż brak jest znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do OS oraz odsetka odpowiedzi na leczenie (RR):** w metaanalizie *Ciliberto 2013* dla porównania GEMIRI vs. GEM otrzymano następujące wyniki: dla OS – HR=1,01 (95%CI: 0,83; 1,22),  $p=0,687$ , zaś dla RR – OR=0,40 (95%CI: 0,14; 1,11),  $p=0,143$ . Natomiast w metaanalizie *Xie 2010* wykazała również **brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tego porównania dla 6-mies. OS jak również 1 rocznego OS** [wartości RR wynosiły odpowiednio: 1,03 (95%CI: 0,86; 1,22,  $p=0,77$ ) oraz 1,00 (95%CI: 0,91; 1,10,  $p=0,97$ )]. Ponadto odnaleziono również badanie ACCORD 11 (2 publikacje: *Conroy 2011* oraz *Gourgou-Bourgade 2013*), w którym również IRI (w schemacie FOLFIRINOX) był stosowany w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki. Wykazano w nim, iż: **stosowanie IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie: dłuższego przeżycia całkowitego** [mediana OS wyniosła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a HR= 0,57 (95%CI: 0,45; 0,73),  $p<0,001$ ], **dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** [mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., a HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59),  $p<0,001$ ]; **większego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie** [odpowiednio ORR: 31,6% vs. 9,4%,  $p<0,001$ ]; oraz **wyższego odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę przebiegu choroby** [70,2% vs. 50,9%,  $p<0,001$ ]. Ponadto w publikacji *Gourgou-Bourgade 2013*, w którym przedstawiono dane dotyczące jakości życia chorych włączonych do badania ACCORD 11. Wykazano w nim **istotną statystycznie poprawę ogólnego stanu zdrowia** (ang. *global health status*, GHS;  $p<0,001$ ) **w grupie chorych, leczonych schematem FOLFIRINOX. Ponadto w obu grupach wykazano znamienne statystycznie poprawę funkcjonowania emocjonalnego** ( $p<0,001$ ) w zakresie: zmniejszenia bólu, bezsenności, braku łaknienia, zaparć. W grupie chorych, otrzymujących terapię FOLFIRINOX, **wykazano znamienne wzrost w nasileniu biegunki w ciągu pierwszych 2 mies. leczenia.** Jednakże dla tej grupy pacjentów, względem grupy chorych, przyjmujących

**GEM w monoterapii, zaobserwowano istotnie dłuższy czas do ostatecznego pogorszenia w GHS, funkcjonowaniu fizycznym, pełnieniu ról społecznych, funkcji poznawczej oraz społecznej, a także domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30, dotyczących 6 objawów: zmęczenia, nudności/wymiotów, bólu, duszności, braku apetytu oraz zaparć.**

- o II linia leczenia: odnaleziono 3 badania jednoramienne, w których IRI był stosowany w monoterapii (*Takahara 2013, Yi 2009*) lub w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX (*Lee 2013*) w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki. W badaniu *Takahara 2013*, w którym IRI był II linią leczenia dla 36%, zaś dla pozostałych chorych co najmniej III linią terapii, mediana OS wyniosła 5,3 mies. (95%CI: 4,5; 6,8), natomiast mediana TTP (czasu do progresji guza): 2,9 (95%CI: 1,8; 3,5). Wartości median OS i TTP otrzymane dla chorych, którzy otrzymywali IRI jako II linię leczenia były większe odpowiednio o: 0,4 mies. i 0,3 mies., zaś u pozostałych pacjentów były one krótsze o kolejno: 0,5 mies. i 0,7 mies. Częściową odpowiedź (PR) uzyskało 2 (3,6%) chorych zaś stabilizację choroby (SD) stwierdzono u 23 (46,3%) chorych. Na podstawie otrzymanych wyników **autorzy stwierdzili, iż ratunkowa chemioterapia z zastosowaniem irynotekanu w monoterapii wykazuje umiarkowaną skuteczność w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem trzustki, opornym na leczenie gemcytabiną oraz S-1**. Również autorzy badania *Yi 2009*, stwierdzili, iż **monoterapia IRI wykazuje marginalną skuteczność w leczeniu tych chorych** (mediana OS i PFS wyniosła w tym badaniu, odpowiednio: 6,6 (95%CI: 5,8;7,4) i 2,0 (95%CI: 0,7; 3,3), zaś PR wystąpiła u 3 (9%) pacjentów, a SD u 39% chorych). Autorzy badania *Lee 2013* stwierdzili również, iż **stosowanie schematu FOLFIRINOX w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki wykazuje niewielką aktywność kliniczną**. W badaniu tym mediana OS i PFS wyniosła, kolejno: 8,4 mies. (95%CI: 6,5; 10,3) oraz 2,8 mies. (95%CI: 1,5; 4,1), zaś u jednego chorego stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 4 odpowiedź częściową. Ponadto u 5 (27,8%) pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby, jednakże u 8 (44,4%) pozostałych nastąpiła jej progresja.

- **Kapecytabina (CAP):**

- o I linia leczenia: na podstawie odnalezionych metaanaliz badań RCT (*Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010*), porównujących skuteczność i bezpieczeństwo **gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną względem monoterapii GEM**, stosowanych w I linii leczenia chorych na miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, **wykazano, iż zastosowania gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną względem monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści w przeżyciu całkowitym oraz ORR**. Metaanaliza *Xie 2010* wykazała bowiem **istotnie statystycznie większą poprawę 6 mies. OS w grupie chorych, leczonych CAPGEM względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM** [RR= 0,85 (95%CI: 0,73; 0,99, p=0,04)], zaś dla 1-rocznego OS nie osiągnięto znamienności statystycznej [RR=0,94 (95%CI: 0,87; 1,02), p=0,14]. Ponadto w badaniu *Cunningham 2009*, wykonano metaanalizę, która również wykazała: **znamiennie statystycznie dłuższy OS, na korzyść CAPGEM względem GEM** [HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), p=0,02]. Ponadto odnaleziono również trójramienne badanie *Boeck 2008*, w którym CAP była stosowana w 2 ramionach: CAPOX i CAPGEM, zaś w trzecim z ramion podawano mGEMOX. Autorzy tegoż badania stwierdzili, iż wszystkie badane schematy charakteryzują się podobną kliniczną efektywnością w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.
- o II linia leczenia: Opisano wyniki 2 badań: badanie nRCT retrospektywnego porównującego podawanie kapecytabiny – w schemacie XELOX względem schematu FOLFOX-4 (*Berk 2012*) oraz 1-ramienne, w którym chorym podawano CTH w schemacie: CAPDOC (*Katopodis 2011*). W badaniu *Berk 2012* **dłuższą medianę OS zaobserwowano dla chorych, leczonych FOLFOX-4 względem XELOX** [25 tyg. (95%CI: 11,9; 38,1) vs. 21 tyg. (95%CI: 16,9; 25,1)], **zaś mediana PFS była jednakowa w obu grupach**. PR stwierdzono u odpowiednio: 8 (17%) i 7 (18%) chorych, zaś SD: 12 (26%) i 16 (41%) pacjentów. W opinii autorów badania schemat chemioterapii XELOX i FOLFOX-4 wykazują zbliżoną skuteczność w leczeniu przerzutowego raka trzustki w II linii leczenia. Natomiast w badaniu *Katopodis 2011*, autorzy badania stwierdzili, iż **skojarzenie DOC z CAP może umożliwić dobrą kontrolę choroby, co wiąże się z poprawą jakości życia u badanych chorych** [mediana OS oraz PFS wynosi odpowiednio: 6,3 mies. (95%CI: 3,38; 9,23) oraz 2,4 mies. (95%CI: 1,6; 3,13)].



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

#### Nowotwór neuroendokrynnny trzustki:

- **Kapecytabina (CAP):** Odnalezione 4 badania jednoramienne wykazały, iż stosowanie CAP (w schematach XELOX i CAPTEM) w leczeniu przerzutowego pNEN, wiązało się z: uzyskaniem mediany OS wynoszącej 32 mies. (zakres:1-44+) oraz mediany TTP równej 18 mies. (zakres: 1-43) [*Bajetta 2007 – CAP stosowana w schemacie XELOX*]. Analiza w podgrupach (w podziale na nowotwory o niski i wysokim stopniu złośliwości) wykazała, iż **lepsze przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, osiągnęli chorzy z rakiem o niskim stopniu złośliwości** (do którego zalicza się wysoko zróżnicowany rak neuroendokrynnny) [mediana OS: 40 mies. (zakres: 3-40+) i 5 mies. (zakres: 1-44+), a mediana TTP: 20 mies. (zakres:3-40) i 4 mies. (zakres: 1-43)]. W badaniu tym **nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, a w podgrupie chorych na pNET (n=11) o niskim stopniu złośliwości 3 (27%) chorych osiągnęło PR, zaś 5 (45%) pacjentów miało SD.** Natomiast w trzech badaniach, w których kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z temozolomidem (CAPTEM), podano, iż **mediana OS wyniosła: 83 mies. (zakres:18,5-140) (badanie *Fine 2013*), zaś 2-letnie OS osiągnęło 92% (95%CI: 72; 98) chorych z badania *Strosberg 2011*.** Mediana PFS w tych badaniach wynosiła od: 12 do 18 mies. W badaniu *Strosberg 2011* u żadnego z chorych na pNET nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, zaś częściową odpowiedź zaobserwowano u 70% chorych, a stabilizację choroby u 27% pacjentów.
- **Irynotekan (IRI):** nie odnaleziono żadnych badań, które badały by zastosowane IRI w monoterapii lub jakimkolwiek schemacie CTH w powyższej populacji.

### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

#### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

Tabela 30. Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>EWEROLIMUS, SUNITYNIB</b>			
<b>Zagouri 2013</b>	Przegląd systematyczny przeprowadzony zgodnie z wytycznymi <i>The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA) Wykonano wyszukiwanie w bazie MEDLINE, z datą odcięcia: 30 listopada 2011 r. Ponadto sprawdzono referencje wszystkich odnalezionych opracowań wtórnych oraz artykułów w celu zidentyfikowania wszystkich potencjalnych abstraktów konferencyjnych. Wyszukiwanie, przegląd oraz ekstrakcję wyników z badań wykonało dwóch niezależnych analityków. Jeżeli zidentyfikowano wiele publikacji z jednego badania, wówczas włączono badanie, przeprowadzone na większej grupie chorych, chyba że wyniki w poszczególnych publikacjach się wykluczały.	Włączano badania spełniające następujące kryteria:  <b>Populacja:</b> nieoperacyjny, przerzutowy rak trzustki; <b>Interwencja:</b> leki celowane molekularnie; <b>Punkty końcowe:</b> punkty końcowe dla skuteczności (odsetek całkowitych odpowiedzi – RR [%], częściowa odpowiedź – PR [%], przeżycie całkowite – OS [mies.], czas do progresji [mies.], czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS [mies.], odsetek obiektywnych odpowiedzi – ORR [%]) i bezpieczeństwa (komplikacje); <b>Inne:</b> publikacje w języku: angielskim, francuskim i niemieckim.	Ostatecznie włączono 112 publikacji, w tym po 2 dotyczące zastosowania ewerolimusu oraz sunitynibu u chorych z przerzutowym nowotworem trzustki: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>dla ewerolimusu:</b> 2 nierandomizowane badania II fazy (łącznie włączono do nich 49 pacjentów): w jednym ewerolimus podawano w skojarzeniu z erlotynibem (ERL) – 16 chorych (<i>Javle 2010</i>), w drugim 33 chorym, nie reagującym na leczenie gemcytabiną, podawano jedynie ewerolimus, jako II linię leczenia (<i>Wolpin 2009</i>);</li> <li><b>dla sunitynibu:</b> w obu badaniach włączono łącznie 95 pacjentów, jedno z nich było badaniem I fazy, w którym określano maksymalną tolerowaną dawkę sunitynibu w połączeniu z kapecytabiną (CAP) u chorych z guzami litymi (<i>Sweeney 2010</i>), zaś drugie badaniem II fazy, badającym skuteczność stosowania sunitynibu jako II linii leczenia chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki (77 chorych) (<i>O'Reilly 2010</i>).</li> </ul> <p><u>Wyniki i wnioski:</u></p> <p><b>Ewerolimus (EVE):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Javle 2010</i> (ERL+EVE, N=16): mediana OS=1,47 mies., mediana PFS=0,63 mies., u żadnego z chorych nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby. Zaobserwowano następujące objawy toksyczności w 3/4 stopniu nasilenia: hiponatremię, biegunkę, hiperglikemię, zmęczenie (po 6,25%);</li> <li>badanie <i>Wolpin 2009</i> (EVE, N=33): mediana OS=4,5 mies., mediana PFS=1,8 mies., u 21% chorych nastąpiła stabilizacja choroby, u żadnego z leczonych pacjentów nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie. Zaobserwowano następujące objawy toksyczności w 3/4 stopniu nasilenia: hiperglikemię (18%), trombocytopenię (12%), neutropenię i zmęczenie (po 9%), limfopenię i hipokalię (po 6%), podwyższony poziom transaminazy alaninowej, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, hipercholesterolemię (po 3%)</li> </ul> <p><b>Ewerolimus wykazał minimalną aktywność jako II linia leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki, natomiast w skojarzeniu z erlotynibem nie wykazał żadnej skuteczności.</b></p> <p><b>Sunitynib (SUN):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Sweeney 2010</i> (SUN+CAP, N=18): u 9 chorych wystąpiła potwierdzona odpowiedź częściowa;</li> <li>badanie <i>O'Reilly 2010</i> (SUN, N=77): mediana OS=3,68 mies. (95%CI: 3,06-4,24), mediana PFS=1,31 mies. (95%CI: 1,25-1,38), ponadto u jednego pacjenta wystąpiła odpowiedź częściowa (1,4%), oraz u 15 chorych (20,3%) nastąpiła stabilizacja choroby. Zaobserwowano następujące objawy toksyczności w 3-5 stopniu nasilenia: toksyczność hematologiczna (21,7%), niehematologiczna toksyczność 3-ego stopnia: zmęczenie (17,6%), krwawienia (6,8%), nadciśnienie (4%), zakrzepowa mikroangiopatia/ niewydolność nerek, zakrzepica (po 2,7%), toksyczność w stopniu 5 (2,7%): perforacje przewodu pokarmowego i ostra niewydolność oddechowa.</li> </ul> <p><b>Sunitynib w badaniu II fazy wykazał się minimalną aktywnością oraz umiarkowaną toksycznością w II linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki.</b></p>
<b>SUNITYNIB</b>			
<b>Sarris 2013*</b>	nd  Jest to artykuł przedstawiający najnowsze doniesienia naukowe dotyczące leczenia gruczolakoraka trzustki, które zostały zaprezentowane	brak	Przedstawiono wyniki prospektywnego, randomizowanego badania II fazy ( <i>Richly 2013 – abstrakt #4035</i> ), badającego skuteczność i bezpieczeństwo podawania terapii skojarzonej: gemcytabina+ sunitynib (SUNGEM) względem gemcytabiny w monoterapii, jako I linii leczenia, chorym na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki. Do badania tego włączono 133 chorych, z czego do grupy SUNGEM włączono 52 chorych a do grupy GEM: 54 pacjentów. Sunitynib był podawany w dawce: 50mg/d przez 2 tyg., po których następował 1 tydzień przerwy. I rzędowym PK był PFS, zaś II rzędowymi PK: czas do progresji, OS, ORR (odsetek całkowitych odpowiedzi) oraz toksyczność.  <u>Wyniki:</u> Nie wykazano znaczącej statystycznie poprawy PFS w grupie chorych leczonych SUNGEM względem grupy kontrolnej (GEM). Mediana PFS wyniosła odpowiednio: 11,6 tyg. vs. 13,3 tyg., p=0,74, zaś mediana OS: 30,4

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	na spotkaniu ASCO w 2013 r.		<p>tyg. vs. 36,7 tyg., p=0,44, a mediana czasu do progresji: 18,0 tyg. vs. 14,0 tyg., p=0,60. Odsetek 6-mies. PFS wyniósł odpowiednio w każdej z grup (SUNGEM vs. GEM): 25,0% vs. 26,8%, za s ORR: 7,1% vs. 6,1%. U 78,8% chorych, otrzymujących monoterapię GEM, oraz u 72,2% chorych, leczonych SUNGEM, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia.</p> <p><u>Wniosek:</u> w badaniu tym stosowanie terapii skojarzonej SUNGEM względem GEM w monoterapii wykazało jedynie minimalną skuteczność.</p>
<b>IRYNOTEKAN, KAPECYTABINA</b>			
<b>Ciliberto 2013</b>	<p>Jest to metaanaliza badań RCT, które zidentyfikowano w czasie przeglądu systematycznego baz: PubMed, Embase and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library oraz abstraktów ze spotkań ASCO i ESMO w okresie od stycznia 1997 r. (moment wprowadzenia terapii GEM) do stycznia 2012. Selekcji oraz ekstrakcji wyników z badań wykonało dwóch niezależnych analityków.</p>	<p><b>Populacja:</b> zdiagnozowany lokalnie zaawansowany rak trzustki (ang. <i>Advanced pancreatic cancer</i>, APC) lub przerzutowy, opisana charakterystyka populacji (wiek, płeć oraz PS). Brak chorób towarzyszących lub innych chorób nowotworowych (poza nowotworem skóry innym niż czerniak i nowotworem szyjki macicy <i>in situ</i>). Brak wcześniejszego leczenia I linii.</p> <p><b>Interwencja:</b> w grupie eksperymentalnej: CTH oparta na GEM, a w gr. kontrolnej: GEM w monoterapii, w obu grupach leczenie musiało być podawane albo systemowo a bo doustnie.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> wykluczano publ kacje o nieporównywalnych PK,</p> <p><b>Metodyka:</b> prospektywne badania, RCT, wykluczano badania nieporównawcze, inne niż prospektywne</p> <p><b>Inne:</b> publ kacje tylko w języku angielskim</p>	<p>Ostatecznie do analizy włączono 34 badania RTC, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dla irynotekanu: 3 badania RCT, które porównywały schemat CTH: gemcytabina+ irynotekan (GEMIRI) vs gemcytabina w monoterapii (badania III fazy: <i>Rocha Lima 2004</i>, <i>Stathopoulos 2006</i>);</li> <li>dla gemcytabiny: 3 badania RCT, które porównywały dwulekowy schemat CTH: gemcytabina+ kapecytabina (CAPGEM) vs gemcytabina w monoterapii (<i>Scheithauer 2003</i> – badanie II fazy, <i>Cunningham 2009</i> – badanie III fazy, <i>Herrmann 2007</i> – badanie III fazy)</li> </ul> <p><u>Wyniki i wnioski:</u></p> <p><b>Irynotekan (IRI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Rocha Lima 2004</i> (GEM vs. GEMIRI łącznie 360 chorych): porównanie grupy GEMIRI vs. GEM dla RR (ang. <i>response rate</i> – odsetka odpowiedzi), wynosi odpowiednio: 16% vs. 4%, zaś dla DCR (ang. <i>Disease Control Rates</i> – wskaźnik kontroli choroby): 27% vs. 24%. Mediana OS wyniosła odpowiednio: 6,3 mies. vs. 6,6 mies. [HR=1,03 (95%CI: 0,83; 1,28)];</li> <li>badanie <i>Stathopoulos 2006</i> (GEMIRI vs. GEM łącznie 145 chorych): porównanie grupy GEMIRI vs. GEM dla RR, wynosi odpowiednio: 15% vs. 10%, zaś dla DCR: 42% vs. 29% mediana OS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 6,5 mies. [HR=0,94 (95%CI: 0,64; 1,39)].</li> <li><b>Wyniki MA (dla GEMIRI vs. GEM):</b> dla OS HR=1,01 (95%CI: 0,83; 1,22), p=0,687, dla RR: OR=0,40 (95%CI: 0,14; 1,11), p=0,143</li> </ul> <p><b>Kapecytabina (CAP):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Scheithauer 2003</i> (CAPGEM vs. GEM, łącznie 83 chorych): porównanie grupy CAPGEM vs. GEM dla RR, wynosi odpowiednio: 17% vs. 14%, zaś dla DCR: 73% vs. 57%, mediana OS wyniosła odpowiednio: 9,5 mies. vs. 8,2 mies. [HR=0,82 (95%CI: 0,50; 1,34)];</li> <li>badanie <i>Herrmann 2007</i> (CAPGEM vs. GEM, łącznie 319 chorych): porównanie grupy GEM vs. GEMIRI dla RR, wynosi odpowiednio: 10% vs. 8%, mediana OS wyniosła odpowiednio: 8,4 mies. vs. 7,2 mies. [HR=0,89 (95%CI: 0,70; 1,12)];</li> <li>badanie <i>Cunningham 2009</i> (CAPGEM vs. GEM, łącznie 533 chorych): porównanie grupy GEM vs. GEMIRI dla RR, wynosi odpowiednio: 19% vs. 12%, zaś dla DCR: 49% vs. 42%, mediana OS wyniosła odpowiednio: 7,1 mies. vs. 6,2 mies. [HR=0,86 (95%CI: 0,72; 1,02)].</li> <li>Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła wszystkich badań porównujących stosowanie GEM w monoterapii względem GEM w skojarzeniu z różnymi pochodnymi fluoropirymidyny, do której jest zaliczana CAP, w publikacji tej nie podano natomiast wyniku metaanalizy dla OS oraz RR dla porównania z CAPGEM.</li> </ul> <p><u>Wnioski:</u> Autorzy powyższej MA stwierdzili, iż zastosowanie schematu CTH opartego na GEM w porównaniu do GEM w monoterapii wiąże się z uzyskaniem poprawy w OS u chorych na zaawansowanego raka trzustki (APC). Jednakże podkreślili oni fakt, iż ten pozytywny efekt jest marginalny, zaś obserwowano w tej grupie zwiększoną częstość objawów toksyczności, związanej z leczeniem. Dlatego też stosowanie CTH opartej na GEM jest możliwe jedynie w ograniczonej grupie chorych.</p>
<b>Hu 2011</b>	<p>Jest to metaanaliza wyników badań RCT, które zostały odnalezione w przeglądzie systematycznym wykonanym w bazie PubMed. Ponadto</p>	<p><b>Populacja:</b> histologiczna lub cytologiczna diagnoza gruczolakoraka trzustki, lokalnie zaawansowana lub przerzutowa choroba</p> <p><b>Interwencja:</b></p>	<p>Ostatecznie do analizy włączono 35 badań RCT, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 badań porównujących GEM w monoterapii vs GEM+ pochodna fluoropirymidyny (do których są zaliczane CAP oraz 5-FU). Wśród nich były 3 badania dotyczące porównania CAPGEM vs GEM: <i>Cunningham 2009</i> – badanie III fazy, interwencje stosowane w I linii leczenia, <i>Scheithauer 2003</i> – badanie II fazy, interwencje stosowane w I linii leczenia; <i>Bernhard 2008</i> – badanie III fazy, interwencje stosowane jako leczenie paliatywne.</li> <li>4 badania porównujące GEM w monoterapii vs GEM+ pochodne kamptotecyny (do których zalicza się IRI oraz 5-FU). Wśród</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>wyszukiwanie objęło również publikacje oraz abstrakty prezentowane na corocznych spotkaniach ASCO oraz ECCO. Data odcięcia wyszukiwania: 30 lipiec 2010 r. Przegląd systematyczny został wykonany przez dwóch niezależnych analityków. Jako I rzędowy punkt końcowy w metaanalizie przyjęto: OS oraz PFS (definiowany jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu), zaś II rzędowymi PK były: odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR, definiowana jako liczba częściowych oraz całkowitych odpowiedzi) oraz toksyczność.</p>	<p>dwulekowa cytotoksyczna CTH oparta na GEM, w przypadku gry podawano równocześnie leczenie (tj. RTH lub leczenie radioizotopowe), które różniło się pomiędzy ramionami badania, badanie takie było wykluczane</p> <p><b>Metodyka:</b> odpowiednio zaprojektowane badania prospektywne, z właściwą randomizacją, która została zdefiniowana jako uzyskanie jednorodności grup pod względem: wieku, stadium choroby i stanu sprawności (PS lub KPS) włączanych chorych.</p> <p>Randomizacja musiała odbyć się najpóźniej 1 stycznia 1965 r.</p> <p><b>Inne:</b> brak ograniczeń językowych</p>	<p>powyższych badań znajdowały się 3 badania RCT, które porównywały GEMIRI vs. GEM w I linii leczenia: badania III fazy: <i>Rocha Lima 2004</i>, <i>Stathopoulos 2006</i>, badanie II fazy: <i>Kulke 2004</i> – w badaniu tym badano więcej niż jeden dwulekowy schemat CTH w porównaniu do GEM w monoterapii, jednakże dostępne były dane jedynie dla 6-mies. OS</p> <p><u>Wnioski i wnioski:</u></p> <p>Metaanaliza została wykonana w oparciu o wyniki badań dla pochodnych fluoropirymidyny oraz kamptotecyny łącznie bez rozróżnienia na poszczególne leki, dlatego też poniżej przedstawiono jedynie wyniki cząstkowe dla poszczególnych z analizowanych interwencji.</p> <p><b>Irynotekan (IRI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Stathopoulos 2006</i> (GEMIRI, N=60 vs. GEM, N=70): OR dla OS: 0,988 (95%CI: 0,529-1,847, p=0,97), OR dla PFS: 0,920 (95%CI: 0,429-1,720, p=0,795);</li> <li>badanie <i>Rocha Lima 2004</i> (GEM oraz GEMIRI po N=180): OR dla OS: 0,950 (95%CI: 0,653-1,382, p=0,789), OR dla PFS: 1,195 (95%CI: 0,821-1,739, p=0,352);</li> </ul> <p><b>Kapecytabina (CAP):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Cunningham 2009</i> (CAPGEM, N=267 vs. GEM, N=266): OR dla OS: 1,317 (95%CI: 0,968-1,793, p=0,080);</li> <li>badanie <i>Bernhard 2008</i> (CAPGEM, N=160 vs. GEM, N=159): OR dla OS: 1,277 (95%CI: 0,857-1,902, p=0,230).</li> </ul> <p><u>Wnioski:</u> Powyższa metaanaliza wykazała, iż zastosowanie dwulekowe CTH: gemcytabina w skojarzeniu z kapecytabiną (lub oksaliplatiną) jest związana z poprawą OS oraz ORR w porównaniu do monoterapii gemcytabiną. W związku z powyższym te schematy zaczynają być uznawane jako preferowany standard terapii w I linii leczenia miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka trzustki.</p>
<p><b>Xie 2010**</b></p>	<p>Jest to metaanaliza wyników badań RCT dla przeżycia całkowitego Wykonano aktualizację przeglądu wykonanego 26 kwietnia 2006r., która obejmowała następujące bazy: Medline, EMBASE, CBMdisc, abstrakty ASCO oraz dodatkowo abstrakty ESMO (2008) jak również ECCO (2007). Użyto następujących słów kluczowych: <i>pancreas, pancreatic cancer, pancreatic neoplasms, pancreatic carcinoma, pancreatic adenocarcinoma, gemzar</i> oraz <i>GEM</i>. Data odcięcia powyższego wyszukiwania: 31</p>	<p><b>Populacja:</b> histologiczna lub cytologiczna diagnoza lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego; stan sprawności wg Karnofsky'ego (KPS) <math>\geq 50\%</math> w chwili włączenia do badania; odpowiednia czynność hematologiczna, nerek, serca oraz wątroby. Chorzy z oczekiwaną długością życia powyżej 12 tyg, nie powinni otrzymać wcześniejsze CTH, RTH lub innego leczenia p-nowotworowego w przebiegu 6 mies. przed włączeniem do badania.</p> <p><b>Interwencja:</b> w grupie badanej chorzy powinni otrzymać</p>	<p>Ostatecznie do metaanalizy włączono: 18 badań RCT, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>dla irynotekanu:</b> 3 badania RCT, które porównywały schemat CTH: gemcytabina+ irynotekan (GEMIRI) vs gemcytabina w monoterapii (badania III fazy: <i>Rocha Lima 2004</i>, <i>Stathopoulos 2006</i>, badanie II fazy: <i>Kulke 2004</i> – w badaniu tym badano więcej niż jeden dwulekowy schemat CTH w porównaniu do GEM w monoterapii, jednakże dostępne były dane jedynie dla 6-mies. OS);</li> <li><b>dla gemcytabiny:</b> 3 badania RCT, które porównywały dwulekowy schemat CTH: gemcytabina+ kapecytabina (CAPGEM) vs gemcytabina w monoterapii (<i>Scheithauer 2003</i> – badanie II fazy, <i>Cunningham 2009</i> – badanie III fazy, <i>Herrmann 2007</i> – badanie III fazy)</li> </ul> <p><u>Wyniki i wnioski:</u></p> <p><b>Irynotekan (IRI):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Rocha Lima 2004</i> (GEM oraz GEMIRI po N=180): odsetek chorych, którzy osiągnęli 6-mies. OS w grupie GEMIRI wyniósł 50,7% względem 52,9% w grupie GEM, natomiast dla 1-rocznego OS odpowiednio: 21,0% vs. 22,0%;</li> <li>badanie <i>Stathopoulos 2006</i> (GEMIRI, N=60 vs. GEM, N=70): odsetek chorych, którzy osiągnęli 6-mies. OS w grupie GEMIRI wyniósł 60,0% względem 50,0% w grupie GEM, natomiast dla 1-rocznego OS odpowiednio: 24,3% vs. 21,8%;</li> <li>badanie <i>Kulke 2004</i> (GEMIRI, N=44 vs. GEM, N=45): odsetek chorych, którzy osiągnęli 6-mies. OS w grupie GEMIRI wyniósł 44,7% względem 53,3% w grupie GEM.</li> <li><b>Wyniki MA (dla GEMIRI vs. GEM):</b> zarówno dla 6-mies. OS jak również 1-rocznego OS różnica pomiędzy grupami dla ryzyka względnego zgonu (RR) nie była istotna statystycznie. Wartość RR wyniosła odpowiednio: 1,03 (95%CI: 0,86; 1,22, p=0,77) oraz 1,00 (95%CI: 0,91; 1,10, p= 0,97).</li> </ul> <p><b>Kapecytabina (CAP):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>Scheithauer 2003</i> (CAPGEM, N=41 vs. GEM, N=42): odsetek chorych, którzy osiągnęli 6-mies. OS w grupie CAPGEM</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>maj 2009r. Zidentyfikowano 516 potencjalnych abstraktów. Przegląd wykonało 2 niezależnych analityków. W analizie statystycznej I rzędowym PK było: 6-mies. OS, zaś II rzędowym, było 1-roczone OS.</p>	<p>dwulekową cytotoksyczną CTH opartą na GEM. Grupa kontrolna: GEM w monoterapii. <b>Punkty końcowe:</b> I rzędowy PK: OS (dane dotyczące przeżycia oraz krzywą przeżycia), Liczba obserwacji powinna być wyższa niż 95%. <b>Metodyka:</b> badania prospektywne, z odpowiednio zaprojektowaną randomizacją oraz dopasowane pod względem wieku i stanu sprawności włączanych chorych oraz stadium choroby. <b>Inne:</b> brak ograniczeń językowych</p>	<p>wyniósł 67,7% względem 59,4% w grupie GEM, natomiast dla 1-rocznego OS odpowiednio: 31,8% vs. 37,2%;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>Cunningham 2009</i> (CAPGEM , N=267 vs. GEM, N=266): odsetek chorych, którzy osiągnęli 6-mies. OS w grupie CAPGEM wyniósł 61,8% względem 50,0% w grupie GEM, natomiast dla 1-rocznego OS odpowiednio: 26,2% vs. 18,8%;</li> <li>• badanie <i>Herrmann 2007</i> (CAPGEM , N=160 vs. GEM, N=159): odsetek chorych, którzy osiągnęli 6-mies. OS w grupie CAPGEM wyniósł 59,0% względem 61,0% w grupie GEM, natomiast dla 1-rocznego OS odpowiednio: 32,0% vs. 30,0%.</li> <li>• <b>Wyniki MA (dla CAPGEM vs. GEM): dla 6-mies. OS ryzyko względne zgonu (RR) jest o 15% mniejsze w grupie chorych leczonych CAPGEM względem pacjentów, otrzymujących GEM w monoterapii [RR= 0,85 (95%CI: 0,73; 0,99, p=0,04)], dla 1-rocznego OS różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej [RR=0,94 (95%CI: 0,87; 1,02), p=0,14].</b></li> </ul> <p><b>Autorzy metaanalizy w podsumowaniu stwierdzili, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne korzyści w przeżyciu całkowitym, wynikające z zastosowania gemcytabiny (lub oksaliplatyny) w skojarzeniu z kapecytabiną (dla 6-mies. OS), zaś dla pozostałych dwulekowych CTH, opartych na GEM nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu zarówno do 6-mies. jak i 1-rocznego OS. Ponadto wykazano, iż chorzy na raka trzustki o złym stanie sprawności odnoszą mniejsze korzyści (w odniesieniu do przeżycia) z zastosowania chemioterapii dwuskładkowej, opartej na gemcytabinie.</b></p>

ASCO - American Society of Clinical Oncology, ECCO - European Cancer Conference, DCR - Disease Control Rates – wskaźnik kontroli choroby, RR - Response Rates – odsetek odpowiedzi

\* opracowanie wtórne *Sarris 2013* przedstawia najnowsze doniesienia oraz przyszłe perspektywy w terapii gruczolakoraka trzustki, które zostały przedstawione na corocznym spotkaniu ASCO w 2013 r. Nie jest to przegląd systematyczny, ale z uwagi na: przedstawienie w nim wyników najnowszego badania dotyczącego stosowania, jako I linii leczenia, terapii skojarzonej: sunitynib + gemcytabina, u chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki (raka gruczołowego z nabłonka przewodów trzustkowych – ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma* - PDAC) w porównaniu do monoterapii gemcytabiną, oraz na nieodnalezienie innych badań ani przeglądów systematycznych, które przedstawiałyby wyniki, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sunitynibu stosowanego w I linii leczenia, jak również nie określenie ocenianej linii leczenia w zleceniu Ministra Zdrowia, zdecydowano się przedstawić wyniki tego badania, które w chwili przeprowadzenia wyszukiwania było dostępne jedynie w formie abstraktu oraz plakatu konferencyjnego.

\*\* badania RCT uwzględnione w MA *Xie 2010*, zostały również opisane w podrozdziale 6.1.2.2. *Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych*, o ile spełniały one kryteria włączenia, ze względu na fakt, iż opisana w powyższej tabeli MA dotyczyła jedynie przeżycia całkowitego, zaś w badaniach tych zostały przedstawione również inne wyniki dotyczące skuteczności tych schematów dwulekowej CTH oraz bezpieczeństwa ich stosowania u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki.

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

#### 6.1.2.2.1. Rak gruczołowy trzustki

Tabela 31. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w rozpoznaniu gruczolakoraka trzustki

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
<b>EWEROLIMUS</b>							
<b>Kordes 2013#</b>	<p>N=31##</p> <p>W tym: Mediana wieku 57,9 lat (zakres: 39-78); stan sprawności wg WHO: 0: 16 (52%), 1: 10 (32%), 2: 5 (16%); stadium choroby: miejscowo zaawansowana: 4 (13%), przerzutowa 27 (87%); pierwotna lokalizacja guza: głowa trzustki: 23 (74%), ogon/trzon: 8 (26%); Linia leczenia: I linia: 22 (71%), ≥ II linia: 9 (29%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ≥ 18 lat</li> <li>Cytologiczne lub histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak trzustki</li> <li>Stan sprawności 0-2 (wg skali ECOG/WHO);</li> <li>Mierzalna zmiana w CT, zgodnie z kryteriami RECIST v1.0;</li> <li>Przewidywana długość życia co najmniej 3 mies.;</li> <li>Zdolność mentalna, fizyczna oraz geograficzna do uczestnictwa w badaniu i okresie obserwacji;</li> <li>Odpowiednia funkcja nerek, wątroby oraz szpiku kostnego: poziom kreatyniny w surowicy krwi &lt;150 µmol/L, poziom bilirubiny &lt;1,5x GGN (górną granicy normy), aminotransferaza aspartylowa i alaninowa &lt;2,5xGGN lub &lt;5,0x w przypadku przerzutów do wątroby, liczba białych krwinek &gt;3,0x10<sup>9</sup> oraz liczba płytek krwi &gt; 100x10<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze leczenie inhibitorami mTOR;</li> <li>Ciąża i karmienie piersią;</li> <li>Klinicznie lub radiologicznie dowody na przerzuty do CNS w chwili kwalifikacji do badania;</li> <li>Nadwrażliwość na ewerolimus lub inną pochodną rapamycyny;</li> <li>Inne ciężkie lub niekontrolowane choroby (tj.: klinicznie znaczące choroby serca lub zawał serca w ciągu 6 mies. przez randomizacją, niekontrolowana cukrzyca, zdefiniowana jako poziom glukozy na czczo &gt; 1,5xGGN, trwające lub niekontrolowane zakażenie, poważne choroby wątroby, ciężka niewydolność płuc, poważne zaburzenia ogólnoustrojowe – które zdaniem badacza mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta).</li> </ul>	<p><u>W II fazie badania:</u></p> <p>3 tyg. cykle leczenia, składające się z: EVE: 5 lub 10 mg 1x/d p.o. co dziennie; CER: 250 mg/m<sup>2</sup> (dawka inicjująca 400 mg/m<sup>2</sup>) 1x/tydz.; CAP: 400/600/800mg/m<sup>2</sup> 2x/d przez 14 dni, a następnie 7 dni przerwy.</p> <p>Modyfikacja dawkowania była predefiniowana dla każdego leku w zależności od doświadczanej przez chorego toksyczności.</p> <p>Leczenie kontynuowano do chwili wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby, wycofania pisemnej zgody na udział w badaniu, lub każdej innej przyczyny, dla której kontynuacja udziału w badaniu nie była w interesie pacjenta.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie była wykonywana za pomocą CT co 9 tyg. w czasie aktywnego leczenia.</p>	nd	<p>I/II fazy, wielośrodkowe, otwarte, złożone z 2 części: I faza służyła określeniu maksymalnej tolerowanej dawki oraz dawki ograniczającej toksyczność II faza: miała na celu określenie skuteczności i możliwości zastosowania badanego schematu trójlekowego CTH.</p> <p>Dla wszystkich PK końcowych wykonano analizę ITT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: odsetek odpowiedzi (RR)***;</li> <li>II rzędowy PK: czas do niepowodzenia leczenia (TTF), OS, 1-letnie OS, toksyczność</li> </ul>
<b>IRYNOTEKAN</b>							

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

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
<p><b>Stathopoulos 2006</b> (IRIGEM**)</p> <p>I linia leczenia</p>	<p>GEM=70 IRIGEM=60</p> <p>W tym: Mediana wieku 64 lata (zakres 381-84)) dla GEMIRI oraz 64 lata (zakres 44-83) dla GEM, stan sprawności WHO 0-2, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przewodowy gruczolakorak trzustki, I linia leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci &gt;18 lat</li> <li>histologiczne lub cytologicznie potwierdzony przewodowy gruczolakorak trzustki z określonymi mierzalnymi zmianami</li> <li>stan sprawności (wg WHO): 0-2 oraz oczekiwana długość życia 3 m-ce</li> <li>odpowiednia czynność szpiku, wątroby, nerek;</li> <li>brak znaczących incydentów sercowych w wywiadzie;</li> <li>brak zespołu złego wchłaniania.</li> <li>operacja była dopuszczalna, pod warunkiem, że miała miejsce co najmniej 3 tygodnie przed rekrutacją.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z aktywnym zakażeniem,</li> <li>pacjenci niedożywieni</li> <li>pacjenci z drugim pierwotnym guzem</li> <li>innym niż czerniak skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>.</li> </ul>	<p><b>GEMIRI:</b> GEM: (900 mg/m<sup>2</sup> dni 1,8) +IRI: (300 mg mg/m<sup>2</sup>) w dniu 8 co 3-tygodnie</p>	<p><b>GEM</b> monoterapia (900 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15) co 4 tygodnie</p>	<p>RCT, III fazy, wieloośrodkowe, ITT, pacjenci przydzielani losowo 1:1</p>	<p>OS; TTP ,odpowiedź guza, CA-19-9, bezpieczeństwo</p>
<p><b>Conroy 2011</b> (ACCORD 11)</p> <p>I linia leczenia</p>	<p>FOLFIRINOX, N=171 GEM, N=171</p> <p>w tym: mediana wieku w grupie FOLFIRINOX: 61 lat (zakres: 25-76); GEM: 61 lat (zakres: 34-75); Stan sprawności (w skali ECOG): 0: 38,0%, 1: 61,7%, 2: 0,3% wszystkich chorych; Lokalizacja guza: Głowa trzustki: 38,0%; Trzon trzustki: 32,5%, Ogon trzustki: 26,3%, guz wieloogniskowy: 3,2%; Stent dróg żółciowych: tak: 14,3%, nie: 85,7%; mediana liczby miejsc przerzutów: 2 (zakres:1-6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, mierzalnym przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, nieleczeni wcześniej CTH;</li> <li>stan sprawności wg skali ECOG: 0/1;</li> <li>odpowiednia funkcja szpiku (liczba granulocytów <math>\geq 1500/mm^3</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 100000/mm^3</math>);</li> <li>prawidłowa funkcja wątroby (bilirubina <math>\leq 1,5x</math> GGN);</li> <li>prawidłowa funkcja nerek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 76 r.ż.;</li> <li>endokrynologiczny gruczolakorak trzustki lub gruczolakorak trzustki w obrębie komórek zrazikowych trzustki;</li> <li>wcześniejsza RTH mierzalnych zmian;</li> <li>przerzuty do mózgu;</li> <li>inne nowotwory w wywiadzie;</li> <li>aktywna infekcja;</li> <li>chroniczna biegunka;</li> <li>klinicznie istotne choroby serca w wywiadzie;</li> <li>ciąża/karmienie piersią</li> </ul>	<p><b>FOLFIRINOX:</b> Oksaliplatyna: 85 mg/m<sup>2</sup>, i.v. w 2godz. wlewie, po której natychmiast podaje się Leucovorin w dawce 400mg/m<sup>2</sup> i.v., podawany w 2 godz. wlewie, w czasie którego po 30 min podaje się irynotekan, w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> i.v., podawany w 90min wlewie, przez łącznik Y, następnie natychmiast podaje się fluorouracyl w dawce 400mg/m<sup>2</sup>, i.v., podawany jako dożylny bolus, po którym następuje ciągły dożylny wlew 2400mg/m<sup>2</sup> przez 46 godz. w 2 tyg. cyklach</p>	<p><b>GEM:</b> 1000 mg/m<sup>2</sup>, i.v. w 30 min wlewie co tydzień przez 7 tyg. po których następował 1 tydz. przerwy, a następnie co tydzień przez 3 tyg. w kursie 4 tyg. Cykle leczenia były definiowane jako 2 tyg. okresy</p>	<p>RCT, II-III fazy, wieloośrodkowe (III faza przeprowadzona w 48 ośrodkach), randomizacja wykonano centralnie w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na: ośrodek, stan sprawności (0 vs. 1), lokalizację guza pierwotnego (głowa trzustki vs. trzon lub ogon trzustki)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: OS;</li> <li>II rzędowe PK: PFS, odpowiedź guza, bezpieczeństwo, QoL</li> </ul>
<p><b>Gourgou-Bourgade</b></p>	<p>FOLFIRINOX, N=171 GEM, N=171</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z mierzalnym przerzutowym</li> </ul>	<p>Szczegółowe kryteria zostały opisane dla publikacji <i>Conroy 2011</i></p>	<p>Opis interwencji został przedstawiony powyżej dla publikacji <i>Conroy 2011</i></p>		<p>RCT, II/III fazy otwarte,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL (data odciążenia)</li> </ul>



Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
<p><b>2013</b> (PRODIGE 4/ACCORD 11)</p> <p>I linia leczenia</p>	<p>Szczegółowa charakterystyka populacji została przedstawiona w powyższym wierszu.</p> <p><b>Uwaga analityka AOTM:</b> Jest to analiza jakości życia chorych z przerzutowym rakiem trzustki wykonana w oparciu o wyniki uzyskane w badaniu przedstawionym w publikacji Conroy 2011.</p>	<p>gruczolakorakiem trzustki;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stan sprawności w skali ECOG: 0-1;</li> <li>brak wcześniejszej CTH</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria zostały opisane dla publikacji Conroy 2011</p>				wieloośrodkowe	<p>wyników dla analizy jakości życia: 16 kwietnia 2010 jest tę samą datą jak dla pozostałych PK związanych, analizowanych w badaniu Conroy 2011)</p>
<p><b>Takahara 2013</b></p> <p>II linia leczenia</p>	<p>IRI, N=56</p> <p>w tym: mediana wieku: 66 lat (zakres:36-85);</p> <p>PS wg. ECOG:0: 25(45%), 1: 26(46%), 2: 5(9%); pierwotna lokalizacja guza: głowa: 23(48%), trzon: 18(38%), ogon: 7(14%); zaawansowanie choroby: lokalnie zaawansowana: 16(29%), przerzutowa: 32(57%), nawrót: 8(14%); linia leczenia: II linia: 20(36%), ≥III linia: 36(64%). leczenie w I linii: GEM: 29(52%), GEM+S-1: 27(48%), leczenie II linii: S-1: 25(69%), GEM+OXA: 6(17%), S-1+OXA: 4(11%), GEM+ S-1: 1(3%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza gruczolakoraka trzustki;</li> <li>Oporność na CTH z zastosowaniem: GEM+S-1, potwierdzona progresją choroby (definiowaną poprzez ocenę odpowiedzi wg kryteriów RECIST v1.0);</li> <li>Stan sprawności wg skali ECOG: 0-2;</li> <li>Odpowiednia: czynność szp. ku kostnego (liczba białych ciałek krwi <math>\geq 3\ 000/\text{mm}^3</math>, stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0\ \text{g/dl}</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math>), funkcja wątroby (całkowita bilirubina <math>\leq 3 \times \text{GGN}</math>, poziom transaminazy asparatylowej i alaninowej <math>\leq 5 \times \text{GGN}</math>), funkcja nerek (kreatynina <math>\leq 1,8\ \text{mg/dl}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>&lt;20</math> r.ż.;</li> <li>Niekontrolowana infekcja;</li> <li>niekontrolowany masywny wysięk w opłucnej lub masywne wodobrzusze;</li> <li>aktywny wrzód przewodu pokarmowego;</li> <li>niekontrolowana niedrożność jelit lub biegunka;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>nadwrażliwość na lek w przeszłości;</li> <li>czynna równoczesna choroba nowotworowa;</li> <li>równoczesne inne poważne choroby.</li> </ul>	<p><b>BADANIE 1R: IRYNOTEKAN w ≥II linii leczenia</b></p> <p>IRI w dawce <math>100\text{mg}/\text{m}^2</math>, i.v., jako 90 min wlew, w dniach: 1, 8 i 15 każdego 4tyg. cyklu do progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p>W przypadku wystąpienia leukopenii (liczba leukocytów <math>&lt;1\ 000/\text{mm}^3</math>), neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów <math>&lt;1\ 000/\text{mm}^3</math>), anemii (hemoglobina <math>&lt;8,0\text{g}/\text{dl}</math>), trombocytopenia (liczba płytek krwi <math>&lt;100\ 000/\text{mm}^3</math>), zaburzenia funkcji wątroby stopnia 2, zaburzenia funkcji nerek lub inne przejawy niehematologicznej toksyczności (takie jak: biegunka, nudności, wymioty, brak łaknienia, gorączka <math>&gt;38</math>st. C z podejrzeniem zakażenia), przerywano podawanie IRI. Leczenie wznawiano w większości przypadków w zmniejszonej dawce w chwili zmniejszenia się nasilenia objawów toksyczności (<math>\leq 1</math> stopień nasilenia). Nie redukowano dawki jeżeli zaburzenia czynności wątroby były wywołane niedrożnością dróg żółciowych, po przeprowadzeniu ich drenażu.</p> <p>Redukcja dawki <math>&lt;40\text{mg}/\text{m}^2</math> nie była dozwolona, natomiast ponowne podwyższenie dawki nie było zabronione</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Zgodnie uznaniem badacza stosowano profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne.</p>	<p>Prospektywne, otwarte, jednoramienne, jednoośrodkowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: czas do progresji (TTP);</li> <li>II rzędowy PK: ORR (odsetek objektywnych odpowiedzi), OS, toksyczność</li> </ul>	
<p><b>Yi 2009</b></p>	<p>IRI, N=33</p> <p>w tym: mediana wieku: 59 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\leq 75</math> lat;</li> <li>Histologicznie potwierdzony zaawansowany rak trzustki;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowane przerzuty w obrębie opon mózgowo-rzemiennych lub mózgu;</li> <li>Inne nowotwory (za wyjątkiem:</li> </ul>	<p><b>BADANIE 1R: IRYNOTEKAN w II linii leczenia</b></p> <p>IRI podawany i.v. w 90 min wlewie począwszy od dawki <math>150\text{mg}/\text{m}^2</math>, każdy z cykli był powtarzany co 2 tyg. do progresji</p>	<p>Prospektywne, II fazy, jednoośrodkowe,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: wskaźnik kontroli</li> </ul>	

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
II linia leczenia	(zakres:36-70); PS wg ECOG: 0: 18%, 1: 76%, 2: 6%; wcześniejsze leczenie: operacja: 42%, terapia adiuwantowa: 30%; CTH I linii dla zaawansowanej choroby: GEM: 30%, GEM+fluoropirymidyna: 46%, GEM+CIS: 15%, GEM+fluoropirymidyna+CIS: 9%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progresja po wcześniejszej (jednej) CTH opartej na GEM, stosowanej w leczeniu choroby zaawansowanej;</li> <li>PS wg ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany poza guzem pierwotnym;</li> <li>Odpowiednia funkcja: szp ku (liczba neutrofilii <math>&gt; 1500/mm^3</math>, liczba płytek krwi <math>&gt; 100\ 000/mm^3</math>), wątroby (AST/ALT <math>\leq 2,5 \times GGN</math>, bilirubina <math>\leq 1,5 mg/dl</math>), nerek (klirens kreatyniny <math>\geq 60 ml/min</math> lub kreatynina <math>\leq GGN</math>);</li> <li>Dozwolona była adiuwantowa CTH i/lub RTH zakończona na więcej niż 6 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>Okres min 4 tyg. od ostatniego podania CTH.</li> </ul>	<p>innym niż czerniak skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intensywna RTH w przebiegu ostatnich 4 tyg.;</li> <li>Niekontrolowane współwystępujące choroby i/lub aktywne zakażenia.</li> </ul>	choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, bądź odmówienia przez pacjenta dalszego leczenia.			choroby (OR- obiektywna odpowiedź+ SD);
Lee 2013 II linia leczenia	FOLFIRINOX, N=18  w tym: mediana wieku: 57 lat (zakres:44-68); PS wg ECOG: 0: 11,1%, 1: 88,9%; lokalizacja guza trzustki: głowa: 44,4%, trzon: 22,2%, ogon: 33,3%; stadium: III: 11,1%, IV: 88,9% wcześniejsze leczenie: operacja: 61,1%, adiuwantowa GEM±5-FU w połączeniu z RTH: 55,6%, GEM: 27,8%, GEM+ERL: 72,2%.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: 18-74 lata;</li> <li>PS wg ECOG: 0-1;</li> <li>Patologicznie potwierdzony lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak trzustki;</li> <li>W I linii otrzymujący: CTH: GEM± ERL;</li> <li>Mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami RECIST;</li> <li>Odpowiednia funkcja hematologiczna, wątroby oraz nerek (bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, poziom hemoglobiny <math>\geq 10g/dl</math>, poziom płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times GGN</math>, poziom kreatyniny <math>\leq 1,2 mg/dl</math>, klirens</li> </ul>	• bd	<p><b>BADANIE 1R: FOLFIRINOX w II linii leczenia</b></p> <p>FOLFIRINOX: Oksaliplatyna: 85 mg/m<sup>2</sup>, i.v. w 2godz. wlewie, po której natychmiast podaje się Leucovorin w dawce 400mg/m<sup>2</sup> i.v., podawany w 2 godz. dożylnym wlewie, w czasie którego po 30 min podaje się irynotekan, w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> i.v., podawany w 90min wlewie, następnie natychmiast podaje się 5-FU w dawce 400mg/m<sup>2</sup>, i.v., podawany jako dożylny bolus, po którym następuje ciągle dożylny wlew 2400mg/m<sup>2</sup> przez 46 godz. w 2 tyg. cyklach.</p> <p>Leczenie kontynuowano do chwili progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności.</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u>: premedykacja przeciwwymiotna: deksametazon, antagoniści serotoniny (oba podawane i.v.)</p>	Retrospektywne, jednośrodkowe	W badaniu oceniano: TR, PFS, OStoksyczność	

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
		kreatyniny ≥ 60 ml/min)					
<b>KAPECYTABINA</b>							
<b>Cunningham 2009</b> (CAPGEM )  <u>I linia leczenia</u>	GEM, N=266 CAPGEM , N=267  w tym: mediana wieku w obu ramionach: 62 lata (zakres: 26-83); Stan sprawności: w skali WHO 0: 23%, 1: 58%, 2: 19%; 29% choroba miejscowo zaawansowana, 71% choroba przerzutowa; Lokalizacja pierwotnego guza: 70% głowa trzustki, 12% trzon trzustki, 10% ogon trzustki, 2% głowa i trzon trzustki, 3% trzon i ogon trzustki, 2% nieznana; przerzuty u 71% chorych, w tym znacznej większości do wątroby (74% przerzutów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologiczne lub cytologicznie potwierdzone przewodowy gruczolakorak lub rak niezróżnicowany trzustki;</li> <li>• nieoperacyjna choroba miejscowo zaawansowana lub przerzutowa;</li> <li>• makroskopowo stwierdzona choroba resztkowa po usunięciu, potwierdzona pozytywnym wynikiem badania histologicznego materiału biopsyjnego pobranego z niszy guza (resekcja R2);</li> <li>• jednowymiarowo mierzalna zmiana, oceniona za pomocą TK;</li> <li>• brak wcześniejszej CTH, RTH;</li> <li>• wcześniejsze niestosowanie badanego leku zarówno w (neo)adiuwantowej jak i zaawansowanej chorobie;</li> <li>• stan sprawności (wg WHO): 0, 1, 2;</li> <li>• odpowiednia czynność szpiku, wątroby, nerek;</li> <li>• brak znaczących incydentów sercowych w wywiadzie;</li> <li>• brak zespołu złego wchłaniania.</li> </ul>	-	<p><b>GEM monoterapia:</b> 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 30 min wlewie, co tydzień, przez 7 tyg., po których następował 1 tydz. przerwy, następnie co tydzień przez 3 tyg. w cyklu 4 tyg.</p> <p>Każda z interwencji była podawana do chwili progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności. W protokole nie zaplanowano podawania RTH.</p>	<p><b>CAPGEM :</b> GEM: 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. co tydzień przez 3 tyg. w cyklu 4 tyg.; CAP: 1660 mg mg/m<sup>2</sup>/d (830 mg/m<sup>2</sup> 2x/dzień) przez 3 tyg. po których następował 1 tydz. przerwy.</p>	RCT, III fazy, wieloośrodkowe, otwarte. Randomizacja w stosunku 1:1, za generowanej komputerowo randomizacji blokowej. Stratyfikację przeprowadzono ze względu na: stan sprawności (0, 1 vs. 2), zaawansowanie choroby (stadium III/IVA vs. IVB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I rzędowy PK: OS;</li> <li>• II rzędowy PK: PFS, ORR, toksyczność, QoL, ocena bólu.</li> </ul>
<b>Herrmann 2007</b> (SAKK 44/00–CECOG/PAN. 1.3.001)	CAPGEM , N=160 GEM=159  w tym: 20,7% nowotwór lokalnie zaawansowany, 79,3% choroba przerzutowa; 52,7% chorych stan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologicznie/cytologicznie potwierdzony pierwotny nieoperacyjny/przerzutowy gruczolakorak trzustki;</li> <li>• wiek &gt; 18r.z;</li> <li>• stan sprawności wg skali Karnofsky'ego ≥ 60;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerzuty do CNS;</li> <li>• inne pierwotne nowotwory złośliwe w wywiadzie w przebiegu 5 lat, oprócz odpowiednio leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i>, albo raka podstawnomórkowego</li> </ul>	<p><b>CAPGEM :</b> CAP: 650 mg/m<sup>2</sup> p.o. 2x/dz. (ok. 12 godz. przerwy pomiędzy dawkami) od 1-go do 14 dnia co każde 3 tyg. GEM: 1000mg/m<sup>2</sup> i.v. w 30 min wlewie dnia 1 i 8 co każde 3 tyg.</p>	<p><b>GEM monoterapia:</b> 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 30 min wlewie co tydzień przez 7 tyg., po których następował 1 tydz. przerwy, następnie co tydzień przez 3 tyg. w cyklu 4tyg</p>	RCT, III fazy, wieloośrodkowe, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na KPS (90-100 vs. 60-80), zaawansowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I rzędowy PK: OS;</li> <li>• II rzędowy PK: PFS, ORR, bezpieczeństwo, QoL</li> </ul>

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
I linia leczenia	<p>sprawności: 90-100 wg KPS, 47,3% KPS: 60-90; 67,4% chorych odczuwało ból; u 95,0% chorych zmiana była mierzalna</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszej CTH;</li> <li>• odpowiednia funkcja szpiku (liczba WBC <math>\geq 3,5 \times 10^9/l</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, hemoglobina <math>\geq 10,0</math> g/dl);</li> <li>• stosowanie adiuwantowego leczenia FU razem z RTH było dozwolone, jeżeli było podawane na więcej niż 12 mies. przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• komórek skóry;</li> <li>• niewystarczająca funkcja wątroby (bilirubina, AST/ALT/ fosfataza alkaliczna &gt; 5-krotna norma);</li> <li>• klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min;</li> <li>• zakażenia;</li> <li>• karmienie piersią/ciąża;</li> <li>• wiek rozrodzony bez stosowania skutecznej antykoncepcji;</li> <li>• ciężkie choroby towarzyszące, uniemożliwiające udział w badaniu w ocenie badacza;</li> <li>• znana nadwrażliwość lub przewidywana ciężka reakcja na fluoropirymidyny;</li> <li>• równoczesna terapia Sorivudine lub jej analogami;</li> <li>• nudności w 2 st. nasilenia/ wymioty w 1 st. nasilenia (pomimo odpowiedniego leczenia);</li> <li>• każde inne medyczne okoliczności, które mogą zmieniać wchłaniania/reagować z doustnymi lekami</li> </ul>	<p>W obu ramionach w dniu podania GEM stosowano premedykację ondansetronem (8 mg) lub jego odpowiednikiem. Ponadto w celu zapobieżenia występowania objawów grypopodobnych podawano jedną dawkę kortykosteroidów (np. 50 mg prednizonu lub 8 mg deksametazonu)</p> <p>Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub przez maksymalnie 24 tyg., poza przypadkami nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie mogło być wznowione w zależności od oceny badacza.</p>		<p>choroby (miejscowo zaawansowana vs. przerzutowa); obecność bólu, wymagającego leczenia farmakologicznego vs. jego brak; ośrodek</p>	
<p><b>Bernhard 2008<sup>A</sup></b> (SAKK 44/00–CECOG/PAN. 1.3.001)</p> <p>I linia leczenia</p>	<p>CAPGEM , N=160 GEM=159</p> <p>w tym: mediana wieku w grupie CAPGEM : 62 lata (zakres: 27-83), zaś w grupie GEM: 62 lata (zakres: 36-84); mediana średniego początkowego nasilenia bólu na przestrzeni 4 dni (wg skali VAS): CAPGEM : 18 (zakres: 0-92), GEM: 17 (zakres: 0-79); mediana średniego początkowego spożycia leków przeciwbólowych w przeciągu 4 dni [ekwivalenty</p>	<p>Takie jak w publikacji <i>Herrmann 2007</i> oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena w chwili włączenia do badania (<i>baseline</i>) uzupełnionego przez 4 dni przed randomizacją dzienniczka oraz uzupełnionego w szpitalu kwestionariusza QoL</li> </ul>	<p>Takie jak w publikacji <i>Herrmann 2007</i>.</p>	<p><b>CAPGEM :</b> CAP: 650 mg/m<sup>2</sup> p.o. 2x/dz. od 1-go dnia do 14 dnia GEM: 1000mg/m<sup>2</sup> i.v. w 30 min wlewie dnia 1 i 8 co każde 3 tyg.</p> <p>Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub przez maksymalnie 24 tyg., poza przypadkami nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie mogło być wznowione w zależności od oceny badacza.</p>	<p><b>GEM monoterapia:</b> 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 30 min wlewie co tydzień przez 7 tyg., po których następował 1 tydz. przerwy, następnie co tydzień przez 3 tyg, w cyklu 4tyg.</p> <p>Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub przez maksymalnie 24 tyg., poza przypadkami nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie mogło być wznowione w zależności od oceny badacza.</p>	<p>Pierwotne badanie (publikacja <i>Herrmann 2007</i>): RCT, III fazy, wielośrodkowe, randomizacja ze stratyfikacją, ze względu na KPS (90-100 vs. 60-80), zaawansowanie choroby (miejscowo zaawansowany vs. przerzutowy), obecność vs. brak bólu,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• II rzędowe PK w badaniu pierwotny: QoL, CBR-<i>clinical benefit response</i> – odsetek korzyści klinicznych*</li> </ul>

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
	<p>morfiny w mg]: CAPGEM : 0 (zakres: 0-104); CAP: 0 (zakres: 0-101)</p> <p>Pozostałe punkty charakterystyki włączonych chorych takie jak w publikacji Herrmann 2007</p>					ośrodek	
<p><b>Boeck 2008</b>  I linia leczenia</p>	<p>CAPOX, N=61; CAPGEM, N=64, mGEMOX, N=63</p> <p>w tym (odpowiednio): media wieku: 62 lata(zakres: 37-74); 63 (47-75); 63 (45-75); zaawansowanie choroby: miejscowo zaawansowanych :18% vs. 20% vs. 16%; przerzutowy: 82% vs. 80% vs. 84% KPS: &gt;70%: 85% vs. 86% vs. 89%, KPS≤70%: 15% vs. 14% vs. 11%; pierwotna lokalizacja guza: głowa: 53% vs. 74% vs. 46%; trzon: 15% vs. 11% vs. 5%; ogon: 21% vs. 12% vs. 13%; nieznana: 11% vs.3% vs. 37%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek od 18 do 75 r.ż.;</li> <li>Histologicznie potwierdzona diagnoza lokalnie zaawansowanego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) rak trzustki;</li> <li>Niemożliwość zastosowanie leczenia z zamiarem wyleczenia (operacji i RTH);</li> <li>Brak wcześniejszej CTH i RTH;</li> <li>Podwójnie mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami WHO;</li> <li>KPS≥60%;</li> <li>Oczekiwana długość życia co najmniej 3 mies.;</li> <li>Odpowiednia funkcja szp ku, wątroby i nerek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Istniejąca wcześniej neuropatia obwodowa;</li> <li>Niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej;</li> <li>Inny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (poza wyleczonych podstawnokomórkowym rakiem skóry oraz rakiem szyjki macicy <i>in situ</i>);</li> <li>Ciąża i karmienie piersią;</li> <li>Niemożliwość stosowania zatwierdzonych metod antykoncepcji w trakcie leczenia.</li> </ul>	<p><b>Badanie 3-ramienne:</b> <b>CAPOX</b> CAP: 1000 mg/m<sup>2</sup> 2x/d p.o.m w dniach 1-14, po których następowal 1 tydz. przerwy. OXA: 130 mg/ m<sup>2</sup> i.v. w 120 min wlewie dnia 1.</p> <p><b>CAPGEM:</b> CAP: 825 mg/ m<sup>2</sup> 2x/d p.p. w dniach 1-14 po których nadtepowal 1 tydz. przerwy; GEM: 1000mg/ m<sup>2</sup> i.v. jako 30 min wlew dnia 1 i 8.</p> <p><b>mGEMOX</b> GEM: 1000mg/ m<sup>2</sup> i.v. jako 30 min wlew dnia 1 i 8. OXA: 130 mg/ m<sup>2</sup> i.v. w 120 min wlewie dnia 8.</p> <p>W każdym z ramion cykle leczenia były powtarzane co 3 tyg. do chwili progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Jeżeli była taka potrzeba przeprowadzano, zdefiniowaną w protokole badania, redukcję dawki, zgodnie z parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi. <u>Leczenie wspomagające:</u> np. leczeni przeciwwymiotne było podawane zgodnie ze standardami postępowania, przyjętymi poszczególnych ośrodkach.</p>	<p>RCT, otwarte, wieloośrodkowe, 3-ramienne, II fazy Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na zaawansowanie choroby (lokalnie zaawansowany vs. przerzutowa), PS (KPS&gt;70% vs. ≤70%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: 3-mies. PFS;</li> <li>II rzędowe PK: OS, ORR, odpowiedź guza na podstawie markera CA 19-9, CBR</li> </ul>	
<p><b>Berk 2012</b>  II linia leczenia</p>	<p>FOLFOX4 (n=46); XELOX (n=39)</p> <p>w tym: mediana wieku: 56 lat (zakres: 34-79); PS wg ECOG: 0: 18%, 1: 60%, 2: 22%; wcześniejsza operacja: R0: 26%, R1-2: 14%, brak:60%; wcześniejsza GEM, podawana jako leczenie: adiuwantowej: 28%, paliatywne: 78%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek&gt; 18r.ż.;</li> <li>Mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST;</li> <li>PS wg ECOG: 0-2;</li> <li>Odpowiednia funkcja: wątroby (całkowity poziom bilirubiny w surowicy oraz poziom AST o ALT ≥2xGGN), szpiku kostnego (liczba białych ciałek krwi &gt;3x10<sup>9</sup>/l lub absolutna liczba neutrofilii&gt; 1,5x10<sup>9</sup>/l), nerek (poziom kreatyniny w surowicy krwi&lt;1,5mg/dl,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność niekontrolowanego bólu;</li> <li>Przewidywana długość życia &lt;12tyg.;</li> <li>Poważne choroby serca lub płuc;</li> <li>Aktywne zakażenia;</li> <li>Neuropatia obwodowa w stopniu 2 lub wyższym;</li> <li>Ciąża i laktacja.</li> </ul>	<p><b>XELOX:</b> OXA: 130mg/m<sup>2</sup> w 2-godz. wlewie 1 dnia oraz CAP 1000mg/m<sup>2</sup> p.o. 2x/d, w dni od 1-15, w 3-tyg. cyklach.</p> <p>Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub pojawienia się nieakceptowalnych objawów toksyczności, lub do chwili odmowy pacjenta dotyczącej dalszego przyjmowania leczenia.</p>	<p><b>FOLFOX-4:</b> OXA: 85mg/m<sup>2</sup> podawana 1 dnia jako 2-godz. Wleww 250 ml roztworze 5% dekstrozy, równocześnie z FA podawanego w dawce 200mg/m<sup>2</sup>, po czym podaje się bolus 5-FU w dawce 400mg/m<sup>2</sup> dnia 1 i 22-godz. ciągły wlew 5-FU, w dawce 600mg/m<sup>2</sup> powtarzany przez 2 kolejne dni. Leczenie to było powtarzane co 2 tyg.</p>	<p>nierandomizowane, retrospektywne porównanie 2 schematów CTH, wieloośrodkowe</p>	<p>W badaniu podano wyniki dla: CR, PR, SD, PD, PFS, OS.</p>

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
		poziom azotu mocznikowego <30mg/dl).					
<b>Katopodis 2011</b>  II linia leczenia	CAPDOC, N=31  w tym: mediana wieku: 63 lat (zakres: 44-79); PS wg ECOG: 0: 22,6%, 1: 71,0%, 2: 6,5%; stadium: IIIB: 3,2%, IV: 96,8% Lokalizacja guza: głowa trzustki: 48,8%, trzon: 22,6%, ogon: 6,5%, Brodawki Vatera: 9,7%, głowa i brodawki Vatera: 3,2; trzon i ogon: 6,5%; stopień zróżnicowania: wysoko zróżnicowany: 12,8%, średnio zróżnicowany: 22,6%; słabo zróżnicowany: 16,1%, nieznan: 48,4%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek &gt;18lat;</li> <li>Histologicznie potwierdzony miejscowo-zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak trzustki;</li> <li>PS wg ECOG: 0-2;</li> <li>Wcześniejsza CTH oparta na GEM;</li> <li>Co najmniej 1 mierzalna (w dwóch wymiarach) zmiana;</li> <li>Odpowiednia funkcja: hematologiczna (liczba neutrofilii&gt;1 500/m<sup>3</sup>, liczba płytek krwi&gt;100 000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina&gt;10mgr/dl), wątroby (poziom bilirubiny ≤1,5xGGN, po drenażu dróg żółciowych jeżeli wcześniej przekraczał normę, oraz ACT oraz fosfataza alkaliczna ≤2,5GGN lub ≤5GGN dla chorych z przerzutami do wątroby), nerek (poziom kreatyniny w surowicy ≤1,5GGN);</li> <li>Brak wodobrzusza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne nowotwory w przeciągu ostatnich 10 lat (za wyjątkiem odpowiednio leczonych raków szyjki macicy <i>in situ</i> oraz podstawno oraz płaskokomórkowego raka skóry);</li> <li>Objawowe przerzuty do CNS, nowotworowe zapalenie opon mózgowych,</li> <li>choroby psychiczne,</li> <li>aktywna niekontrolowana infekcja,</li> <li>zawał serca w czasie ostatnich 12 mies. oraz zastoinowa niewydolność serca lub zaburzenia rytmu serca niekontrolowane lekami.</li> </ul>	<b>Badanie 1-ramienne: CAPDOC</b>  DOC: 75mg/m2 dnia 1 co każde 21 dnia, poprzedzone premedykacją deksametazonem w dawce 8 mg 2x/d dnia 0, 1, 2 (przez 3 dni). CAP: 800mg/m2, p.o., 2x/d od dnia 1-14, w każdym 21 dniowym cyklu (pierwsza dawka podana co najmniej po 1godz od podania DOC)  Leczenie kontynuowano przez 6 cykli, bądź do momentu wystąpienia nieakceptowalnych AE lub progresji choroby.		II fazy, wielośrodkowe, jednoramienne, otwarte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: ORR (CR+PR);</li> <li>II rzędowe PK: wskaźnik kontroli choroby, PFS, OS, toksyczność</li> </ul>
<b>SUNITYNIB</b>							
<b>Reni 2013</b> (PACT-12)	SUN: N=28 (do pierwotnej analizy włączono 27 chorych)###, Kontrolna (OBS): N=28  w tym: mediana wieku: SUN: 61 lat (zakres:42-75), OBS: 65lat (zakres 32-73), stan sprawności (KPS): 90-100 (odpowiednio): 26(96%) i 26 (93%), 70-80: 1 (4%) i 2 (7%); wcześniejsza CTH: GEM:	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 18r.ż;</li> <li>stan sprawności wg skali Karnofsky'ego (KPS) &gt;50%;</li> <li>patologicznie potwierdzony przerzutowy gruczolakorak trzustki;</li> <li>brak progresji choroby w czasie 6 mies. po I linii CTH, stwierdzony na podstawie: 2 kolejnych CT lub rezonansów magnetycznych, wykonanych w odstępie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Otrzymywanie wcześniejszej adiuwantowej terapii oraz więcej niż jednej linii CTH w celu leczenia choroby przerzutowej;</li> <li>Wcześniejsze leczenie lekami przeciwzakrzepowymi;</li> <li>wcześniejsze, bądź równoczesne nowotwory innych narządów, za wyjątkiem usuniętego operacyjnie nowotworu szyjki macicy <i>in situ</i>, raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry oraz innych nowotworów, nie</li> </ul>	Sunitynib (SUN) 37,5 mg/d p.o. przez 28 dni w 4-tyg. cyklach.  Leczenie przerywano w przypadku: progresji choroby, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, decyzji lekarza, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, po leczeniu trwającym max. 6 mies.  Modyfikacje dawki były	Grupa chorych poddana jedynie obserwacji (OBS).	RCT, wielośrodkowe, otwarte, II fazy.  Randomizację przeprowadziła niezależna organizacja prowadząca badanie (CRO), za pomocą wcześniej wygenerowanej, przy użyciu	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: 6-mies. PFS (mierzone dla populacji ITT);</li> <li>II rzędowy PK: OS, PFS, odsetek odpowiedzi, bezpieczeństwo</li> </ul>

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniene punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
	2(7%) i 3 (11%), skojarzona: 25 (93%) i 25 (89%); Wcześniejsza odpowiedź: choroba stabilna: 16 (59%) i 16 (58%); częściowa odpowiedź: 11 (41%) i 12 (42%).	6 tyg. oraz normalnym poziomem lub brakiem podwyższenia poziomu antygenu węglowodanowego 19-9 (CA19-9) > 20% w czasie ostatniego miesiąca; • czas od zakończenia wcześniejszej CTH powyżej 3tyg., lecz poniżej 8tyg. (>1tyg. w przypadku, gdy podawany był ciągły wlew 5-FU lub CAP); • odpowiednia funkcja: szp ku kostnego (liczba granulocytów> 1500/μL, liczba płytek krwi>100 000/μL; stężenie hemoglobiny >10g/dl); wątroby (całkowita bilirubina <1,5mg/dl, poziom transaminaz<3XGGN); nerek (stężenie kreatyniny<1,5mg/dl), układu krzepnięcia (czas protrombinowy oraz czas częściowej trombolastyny <1,5ULN); funkcja tarczycy.	dających oznak choroby przez co najmniej 5 lat; • niezdolność do przyjmowania doustnych leków; • przerzuty choroby do żołądka, dwunastnicy lub jelit; • poważna operacja w ciągu ostatnich 30 dni; • klinicznie znaczące choroby sercowo-naczyniowe; • wcześniej istniejące niekontrolowane nadciśnienie; • wydłużenie odcinak QT; • ciąża lub karmienie piersią; • zażywanie leków o potencjalnym antyarytmicznym działaniu lub leków przeciwzakrzepowych w dawce terapeutycznej; • przyjmowanie leków, będących inhibitorami cytochromu CYP3A4, w przebiegu ostatnich 7 dni lub w chwili rekrutacji do badania; • przyjmowanie leków, indukujących cytochrom CYP3A4, w przebiegu ostatnich 12 dni lub w chwili rekrutacji do badania; • równoczesne leczenie innymi lekami eksperymentalnymi.	dozwolone w zależności od objawów toksyczności w 1 dniu leczenia.  W przypadku toksyczności >2 stopnia wstrzymano podawania SUN do chwili zmniejszenia się nasilenia toksyczności do <2 stopnia. Jeżeli nie uzyskano zmniejszenia się nasilenia toksyczności w przebiegu 3 tyg. leczenie SUN było przerywane.  W przypadku toksyczności w stopniu 4 lub nawracającej toksyczności w stopniu 3, podawano SUN w dawce 25mg/d w chwili, gdy uzyskano kontrolę nad objawami toksyczności u tego chorego.  Mediana czasu leczenia SUN: 91 dni (zakres: 7-186)		programu komputerowego z uwzględnieniem 4 bloków, listy. Wykonano stratyfikację ze względu na: schemat wcześniejszej CTH (monoterapia vs. CHT skojarzona), KPS (>80 vs. <90).	

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

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

\*\*\* w badaniu *Kordes 2013*, uzyskanie odpowiedzi na leczenie było uznawane, gdy chory uzyskał całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST v.1.0 (ang. *Response evaluation criteria in solid tumors*)

^ Jest to prospektywnie wykonane porównanie CBR oraz QoL chorych z badania przedstawionego w publikacji *Herrmann 2007*

# w analizie klinicznej przedstawiono jedynie wyniki z badania II fazy

## w badaniu *Kordes 2013* do II fazy badania włączono 24 chorych, oraz dodatkowo 7 pacjentów, którzy byli leczeni maksymalną tolerowaną dawką (MTD) w I fazie badania.

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

## Ewerolimus

Tabela 32. Wyniki jednoramiennego badania klinicznego II fazy, włączonego do analizy dla ewerolimusu (EVE+CAP+CET)

Punkty końcowe	Szczegółowa charakterystyka populacji	Kordes 2013		
		Interwencja (EVE+CAP+CET) N=31	Wynik analizy	
TR	Odpowiedź częściowa (PR), n(%)	ITT	2 (6,5)	nd
	Choroba stabilna (SD), n(%)		5 (16,1)	
	Progresja choroby (PD), n(%)		17 (54,8)	
	Nie oceniona, n(%)		7 (22,6)	
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)*, n(%)		2 (6,5)	
	Wskaźnik kontroli choroby, n(%)		7 (22,6)	
OS	Mediana [mies.] (CI)	ITT	5,0 (3,1–6,8)	nd
	Odsetek 12 mies. OS [%]	ITT	12,9	nd
	Mediana [mies.] (CI)	I linia leczenia (n=22)	5,0 (4,1–5,9)	P=0,603
	Mediana [mies.] (CI)	≥ II linia leczenia (n=9)	3,6 (0,0–7,3)	
	Mediana [mies.] (CI)	Miejscowo zaawansowany (n=4)	5,2 (2,0–8,4)	P=0,547
	Mediana [mies.] (CI)	Przerzutowy (n=27)	4,9 (2,5–7,3)	
	Mediana [mies.] (CI)	PS wg WHO: 0 (n=16)	5,2 (4,1–6,4)	P=0,093
	Mediana [mies.] (CI)	PS wg WHO: 1 (n=10)	4,5 (0,1–8,8)	
Mediana [mies.] (CI)	PS wg WHO: 2 (n=5)	2,3 (1,9–2,7)		

TR – (ang. *treatment response*) odpowiedź na leczenie, OS - przeżycie całkowite, PS – (ang. *performance status*) stan sprawności; \*ORR=PR, \*\* Wskaźnik kontroli choroby=PR+SD

Badanie *Kordes 2013* było badaniem nieporównawczym, jednoramiennym II fazy, w którym 31 chorych było leczonych trójlewkowym schematem chemioterapii: ewerolimus+ kapecytabina+ cetuksymab, który stanowił u 71% z nich I linię leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki. U pozostałych chorych był kolejną linią otrzymywanej terapii. W badaniu tym u 2 (6,5%) chorych wystąpiła częściowa odpowiedź choroby na zastosowane leczenie, natomiast choroba ustabilizowała się u 5 (16,1%) leczonych pacjentów. U ponad połowy włączonych chorych pomimo leczenia nastąpiła progresja choroby. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 5,0 mies. (CI: 4,1; 5,9), zaś 1 roczne przeżycie osiągnęło 12,9% chorych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w OS pomiędzy poszczególnymi podgrupami pacjentów (w zależności od zaawansowania choroby oraz linii leczenia). Wykazano znaczącą różnicę w przeżyciu całkowitym w zależności od stanu sprawności wg WHO (p=0,093), z tym większą medianą OS oraz wyższym odsetkiem 1-rocznego przeżycia, im lepszy był stan sprawności chorego.

## Irynotekan

### I linia leczenia

Tabela 33. Wyniki badań klinicznych III fazy dla irynotekanu (2 badania porównujące GEMIRI vs. monoterapia GEM oraz 1 badania porównujące FOLFIRINOX vs. monoterapia GEM)

Punkt końcowy	Szczegółowa charakterystyka populacji	Badanie (grupy)							
		Rocha Lima 2004			Stathopoulos 2006			Conroy 2011	
		GEMIRI N=180**	GEM N=180**	Wyn k analizy	GEMIRI N=71	GEM N=74	Wynik analizy	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171



Punkt końcowy		Szczegółowa charakterystyka populacji	Badanie (grupy)								
			Rocha Lima 2004			Stathopoulos 2006			Conroy 2011		
			GEMIRI N=180**	GEM N=180**	Wyn k analizy	GEMIRI N=71	GEM N=74	Wynik analizy	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171	Wyn k analizy
OS	Mediana [mies.] (95% CI)	ITT	6,3 (4,7;7,5)	6,6 (5,2;7,8)	p=0,789	6,4 (zakres 1,0- 24,4)	6,5 (zakres 1,0- 27,4)	p=0,970	<b>11,1</b> <b>(9,0; 13,1)</b>	<b>6,8</b> <b>(5,5; 7,6)</b>	<b>HR=0,57</b> <b>(95%CI: 0,45;0,73)</b> <b>p&lt;0,001</b>
		Miejscowo zaawansowany	9,8 (7,8;15,5)	11,7 (8,7;15,2)	-	-			-		
		Przerzutowy	5,4 (4,4;6,7)	5,9 (4,6;7,1)	-	-			-		
	Odsetek 12 mies. OS [%] (estymacja Kaplan-Meier)	21	22	-	24,3	21,8	-	48,4	20,6	-	
TR	Potwierdzona CR+PR [%] (95%CI)	ITT	<b>16,1</b> <b>(11,1;22,3)</b>	<b>4,4 (1,9;8,6)</b>	<b>p&lt;0,001</b>	-			-		
		Guz miejscowo zaawansowany	25,9 (11,1;46,3)	4,2 (0,1;21,1)	-	-			-		
		Guz przerzutowy	14,9 (9,6;21,6)	4,8 (2,0;9,7)	-	-			-		
	CR***, n(%)	ITT	1,7	0	-	0	3(4,3)^		1 (0,6)	0 (0,0)	-
	PR***, n(%)	ITT	14,4	4,4	-	9 (15)	4(5,7)		53 (31,0)	16 (9,4)	-
	Choroba stabilna (SD), n(%)	ITT	-			16 (26,7)	13 (18,6)		66 (38,6)	71 (41,5)	-
	Progresja choroby (DP), n(%)	ITT	-			35 (58,3)	50 (71,4)	-	26 (15,2)	59 (34,5)	-
	ORR# [%] (95%CI)	ITT	-			15 (5,96;24,04)	10 (2,97;17,0 3)	p=0,387	<b>31,6</b> <b>(24,7; 39,1)</b>	<b>9,4</b> <b>(5,4; 14,7)</b>	<b>p&lt;0,001</b>
	Wskaźnik kontroli choroby## [%] (95%CI)	ITT	-			41,1 (29,19;54,14)	28,6 (17,99;39, 15)	p=0,800	<b>70,2</b> <b>(62,7; 76,9)</b>	<b>50,9</b> <b>(43,1; 58,6)</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Mediana czasu trwania odpowiedzi [mies.] (95%CI)	ITT	-			-			5,9 (4,9; 7,1)	3,9 (3,1; 7,1)	p=0,57	
TP	Liczba pacjentów z progresją guza, n (%)	ITT	131 (72,8)	136 (75,6)	-	-			-		

Punkt końcowy		Szczegółowa charakterystyka populacji	Badanie (grupy)								
			Rocha Lima 2004			Stathopoulos 2006			Conroy 2011		
			GEMIRI N=180**	GEM N=180**	Wyn k analizy	GEMIRI N=71	GEM N=74	Wynik analizy	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171	Wyn k analizy
TTP/ PFS*	Mediana [mies.] (95%CI)	ITT	3,5 (2,8; 4,2)	3,0 (2,5; 3,7)	-	2,8 (zakres 1,0-17,3)	2,9 (zakres 1,0-17,4)	p=0,795	<b>6,4</b> <b>(5,5; 7,2)</b>	<b>3,3</b> <b>(2,2; 3,6)</b>	<b>HR= 0,47</b> <b>(95%CI:0,37;0,59)</b> <b>p&lt;0,001</b>
		Miejscowo zaawansowany	7,7 (5,3; 12,1)	3,9 (2,4; 5,9)	-						
		Przerzutowy	3,0 (2,6; 4,0)	2,9 (2,1; 3,6)	-						
	Odsetek 3-mies. PFS [%] (estymacja Kaplan-Meier)	56	50	-							
	Odsetek 12 mies. PFS [%]	-						12,1	3,5	-	

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

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

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

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

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

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

^ w publikacji przedstawiono jedynie wartość klinicznej odpowiedzi

W publikacji *Rocha Lima 2004* mediana przeżycia całkowitego (OS) została oszacowana na 6,3 mies. (95%CI: 4,7;7,5) w grupie leczonej z zastosowaniem schematu GEMIRI oraz na 6,6 mies. (95%CI:5,2;7,8; long-rank P=0,789) w grupie pacjentów przyjmujących GEM. **Odsetek odpowiedzi guza (TR) wyniósł 16,1% (95%CI: 11,1%; 22,3%) w grupie GEMIRI oraz 4,4% (95%CI:1,9%;8,6%) w grupie GEM** ( $X^2$  P<0,001). Natomiast mediana czasu do progresji guza (TTP) została oszacowana na 3,5 mies. w grupie pacjentów leczonych CTH w schemacie GEMIRI vs 3,0 mies. dla grupy chorych leczonych monoterapią GEM (long-rank P=0,352). Ponadto analiza podgrupy pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem wskazała na znaczną przewagę stosowania schematu GEMIRI względem monoterapii GEM dla tego punktu końcowego (mediana 7,7 mies. vs 3,9 mies.)

W badaniu opisanym w publikacji *Stathopoulos 2006*, będącym wielośrodkowym badaniem III fazy, porównującym terapię skojarzoną irynotekanem z gemcytabiną vs gemcytabiną, podawaną w monoterapii, w I linii leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym nowotworem trzustki, celem było określenie odsetka odpowiedzi oraz oszacowanie przeżycia całkowitego. Pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem trzustki, wcześniej nie leczonych CTH i RTH (ang. *chemotherapy and radiotherapy naive*) włączono do badania. Łączna liczba podanych cykli w ramieniu GEMIRI 255 oraz 245 w ramieniu GEM. Całkowitą odpowiedź kliniczną uzyskano u 3 (4,3%) pacjentów z ramienia GEM. Ponadto 9 (15%) chorych w ramieniu GEMIRI oraz 4 (5,7%) pacjentów w grupie GEM osiągnęło częściową

odpowieź (PR). Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł w ramieniu GEMIRI 15% oraz 10% w ramieniu GEM (95%CI: 5.96-24.04 oraz 95%CI: 2.97-17.03, odpowiednio,  $p = 0,387$ ). Mediana czasu do progresji guza (TTP) wynosiła 2,8 miesiące i 2,9 miesiące, a mediana czasu przeżycia wynosiła 6,4 i 6,5 miesiące dla ramion GEMIRI i GEM odpowiednio. Prawdopodobieństwo jednorocznego przeżycia wyniosło 24,3% w ramieniu GEMIRI oraz 21,8% w grupie chorych leczonych GEM. W odniesieniu do całkowitego przeżycia jak i rocznego przeżycia nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy dla porównania GEM w monoterapii w porównaniu ze schematem GEMIRI w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.

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

Ponadto odnaleziono również publikację *Gourgou-Bourgade 2013*, w której przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia chorych, włączonych do obu ramion badania *Conroy 2011*. Jakość życia była oceniana w chwili włączenia do badania oraz co 2 tyg. za pomocą *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30* (EORTC QLQ-C30) w wersji 3.0. Kwestionariusz ten składa się z: 5 skal, oceniających stan funkcjonalny (tj.: funkcjonowanie fizyczne (PF;1-5), pełnienie ról społecznych (RF;6-7), funkcjonowanie emocjonalne (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF; 20,25), funkcjonowania społecznego (SF; 26,27)); 3 skal, oceniających objawy chorobowe: zmęczenie (FA; 10, 12, 18), nudności i wymioty (NV; 14, 15) oraz ból (PA; 9, 19), jak również skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL; 29, 30); 6 pojedynczych pytań, określających objawy chorobowe, takie jak: utrata apetytu (AP; 13), duszności (DY; 8), bezsenność (SL; 11), zaparcia (CP; 16), biegunka (DI; 17) oraz trudności finansowe, będące konsekwencją choroby (FI; 28). **Wykazano w nim istotną statystycznie poprawę ogólnego stanu zdrowia** (ang. *global health status*, GHS;  $p<0,001$ ) **w grupie chorych, leczonych schematem chemioterapii FOLFIRINOX**. **Ponadto w obu grupach wykazano znamienne statystycznie poprawę funkcjonowania emocjonalnego ( $p<0,001$ ) w zakresie: zmniejszenia bólu, bezsenności, braku łaknienia, zaparc.** W grupie **chorych, otrzymujących terapię FOLFIRINOX, wykazano znamienne wzrost w nasileniu biegunki w ciągu pierwszych 2 mies. leczenia**. Jednakże **dla tej grupy pacjentów, względem grupy chorych, przyjmujących gemcytabinę w monoterapii, zaobserwowano istotnie dłuższy czas do ostatecznego pogorszenia w GHS, funkcjonowaniu fizycznym, pełnieniu ról społecznych, funkcji poznawczej oraz społecznej, a także domen, dotyczących 6 objawów: zmęczenia, nudności/wymiotów, bólu, duszności, braku apetytu oraz zaparc.**

## II linia leczenia

Tabela 34 Wyniki badań klinicznych, w których irynotekan był stosowany jako co najmniej II linia leczenia

Punkty końcowe		Szczegółowa charakterystyka populacji	Badanie		
			Takahara 2013	Yi 2009*	Lee 2013**
			IRI N=56	IRI N=33	FOLFIRINOX N=18
PFS	Mediana [mies.] (95%CI)	-	-	2,0 (0,7-33)	2.8 (1.5;4.1)
TTP	Mediana [mies.] (95%CI)	IRI jako ≥ II linia leczenia	2,9 (1,8; 3,5)	-	-
	Mediana [mies.] (95%CI)	IRI jako II linia leczenia	3,3 (1,7; 5,3)	-	-

Punkty końcowe		Szczegółowa charakterystyka populacji	Badanie		
			Takahara 2013	Yi 2009*	Lee 2013**
			IRI N=56	IRI N=33	FOLFIRINOX N=18
	Mediana [mies.] (95%CI)	IRI jako ≥ III linia leczenia	2,4 (1,7; 4,5)	-	-
OS	Mediana [mies.] (95%CI)	IRI jako ≥ II linia leczenia	5,3 (4,5; 6,8)	6,6 (5,8-7,4)	8,4 (6,5; 10,3)
	Mediana [mies.] (95%CI)	IRI jako II linia leczenia	5,6 (4,1; 10,0)	-	-
	Mediana [mies.] (95%CI)	IRI jako ≥ III linia leczenia	4,6 (3,8; 6,3)	-	-
TR	Całkowita odpowiedź (CR), n(%)	IRI jako II linia leczenia	-	-	1 (5,6)
	Odpowiedź częściowa (PR), n(%)	IRI jako ≥ II linia leczenia	2 (3,6)	3 (9)	4 (22,2)
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) [%] (95%CI)		3,6	9 (0-18)	27,8 (11,1; 50,0)
	Choroba stabilna (SD), n(%)		23 (46,3)	13 (39)	5 (27,8)
	Progresja choroby (PD), n(%)		-	-	8 (44,4)
	Kontrola choroby, n(%)		(44,6)	16 (48)	10 (55,6)

\* wszystkie wyniki w badaniu Yi 2009 są podane dla całej populacji ITT (wszystkich pacjentów którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu, N=33 chorych), otrzymywali oni IRI w monoterapii jako II linię leczenia choroby zaawansowanej. W badaniu tym kontrola choroby była określona jako obiektywna odpowiedź plus stabilna choroba

\*\* wszystkie wyniki w badaniu Lee 2013 są podane dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 cykle leczenia schematem FOLFIRINOX. W badaniu tym obiektywna odpowiedź została określona jako całkowita i częściowa odpowiedź, zaś zgodnie z definicją kontroli choroby jest to liczba chorych, którzy mieli całkowitą, częściową kontrolę choroby lub stabilną chorobę.

W badaniu Takahara 2013 mediana OS wyniosła 5,3 mies. (95%CI: 4,5;6,8), natomiast mediana TTP (czasu do progresji guza): 2,9 (95%CI: 1,8; 3,5). Wartości median OS i TTP otrzymane dla chorych, którzy przyjmowali IRI w monoterapii jako II linię leczenia były większe odpowiednio o: 0,4 mies. i 0,3 mies., natomiast u pacjentów, dla których była to co najmniej III linia terapii, mediany były krótsze, kolejno o: 0,5 mies. i 0,7 mies. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 2 (3,6%) chorych, natomiast stabilizację choroby zaobserwowano u 23 (46,3%) pacjentów. W podsumowaniu autorzy powyższego badania stwierdzili, iż otrzymane wyniki sugerują, iż ratunkowa chemioterapia z zastosowaniem irynotekanu w monoterapii wykazuje umiarkowaną skuteczność w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem trzustki, opornym na leczenie gemcytabiną oraz S-1.

Natomiast mediana OS oraz PFS w badaniu Yi 2009 wyniosła, kolejno: 6,6 (95%CI: 5,8;7,4) i 2,0 (95%CI: 0,7; 3,3). Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 3 (9%) chorych, zaś stabilizacja choroby była obserwowana u 13 (39%) chorych. W związku z powyższym kontrolę choroby zaobserwowano u 16 (48%) pacjentów. Zgodnie z opinią autorów powyższego badania irynotekan w monoterapii wykazuje marginalną skuteczność w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki, którzy byli wcześniej leczeni CTH z zastosowaniem GEM.

W badaniu Lee 2013 przedstawiono natomiast wyniki uzyskane przez chorych leczonych w II linii schematem CTH: FOLFIRINOX. Mediana OS i PFS wyniosła w nim odpowiednio: 8,4 mies. (95%CI: 6,5; 10,3) oraz 2,8 mies. (95%CI: 1,5; 4,1). Jeden z pacjentów uzyskał całkowitą odpowiedź na stosowane leczenie, zaś 4 (22,2%) odpowiedź częściową. Ponadto u 5 (27,8%) pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby, jednakże u 8 (44,4%) pozostałych nastąpiła jej progresja. Zgodnie z przyjętą przez autorów badania definicją kontrolę choroby osiągnęło 10 (55,6%) chorych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili oni, iż schemat FOLFIRINOX stosowany w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki wykazuje niewielką aktywność kliniczną.

## Kapecytabina

### I linia leczenia

Tabela 35. Wyniki badań klinicznych dla kapecytabiny w I linii leczenia (porównujące GEM w monoterapii vs. CAPGEM )

Punkt końcowy		Badanie (grupy)								
		Cunningham 2009			Herrmann 2007			Boeck 2008		
		GEM N=266	CAPGEM N=267	Wynik analizy	CAPGEM N=160	GEM N=159	Wynik analizy*	CAPOX N=61	CAPGEM N=64	mGEMOX N=63
OS	Mediana [mies.] (95% CI)	6,2 (5,5; 7,2)	7,1 (6,2; 7,8)	HR=0,86 (95%CI :0,72; 1,02), p=0,08	8,4 (6,3; 9,8)	7,2 (6,5; 8,3)	p=0,234**	8,1 (6,7; 10,2)	9,0 (7,7; 11,5)	6,9 (5,1-9,0)
	Odsetek 12 mies. OS [%] (95% CI)	22,0 (17,0; 27,0)	24,3 (19,2; 29,5)	-	32 (25; 40)	30 (23; 38)	-	29 (19; 44)	33 (23; 47)	22 (13; 38)
PFS	Mediana [mies.] (95% CI)	<b>3,8 (2,9; 4,8)</b>	<b>5,3 (4,5; 5,7)</b>	<b>HR=0,78</b> <b>(95%CI: 0,66;</b> <b>0,93), p=0,004</b>	4,3 (3,7; 5,3)	3,9 (3,6; 5,3)	p=0,103***	4,2 (2,3; 5,6)	5,7 (3,6; 6,3)	3,9 (3,0; 5,4)
	Odsetek 3 mies. PFS [%] (95% CI)	-	-	-	-	-	-	51 (40;65))	64 (53; 77)	60 (49; 74)
	Odsetek 12 mies. PFS [%] (95% CI)	8,4 (5,1; 11,8)	13,9 (9,7; 18,0)	-	-	-	-	8 (3;19)	14 (7;24)	8 (4; 21)
Odsetki obiektywnych odpowiedzi	CR, n(%)	1 (0,4)	8 (3,0)	-	1 (0,6)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	PR, n(%)	32 (12,0)	43 (16,1)	-	14 (8,8)	12 (7,5)	-	8 (13)	16 (25)	14 (22)
	Choroba stabilna, n(%)	78 (29,3)	79 (29,6)	-	-	-	-	22 (36)	25 (39)	27 (43)
	Progresja choroby, n(%)	52 (19,5)	42 (15,7)	-	-	-	-	14 (23)	16 (25)	14 (22)
	ORR [%] (95% CI)	<b>12,4 (8,4;16,4)</b>	<b>19,1 (14,4;</b> <b>23,8)</b>	<b>p=0,034</b>	10,0 (5,7;16,0)	7,8 (4,1;13,3)	-	13 (6; 24)	25 (15; 37)	13 (6; 24)
	Mediana czasu trwania odpowiedzi [mies.] (95%CI)	-	-	-	7,3 (6,3; 8,1)	5,9 (4,0; 8,2)	-	-	-	-

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

\* wyniki istotne statystycznie zostały podkreślone i wyboldowane

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

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

Tabela 36 Wyniki badań dla kapecytabiny, stosowanej w różnych schematach CTH jako I linia leczenia, względem CBR

Punkt końcowy	Badanie (grupy)
---------------	-----------------

		Bernhard 2008			Boeck 2008		
		CAPGEM N=117 [74]#	GEM N=127 [84]#	Wyn k analizy	CAPOX N=61	CAPGEM N=64	mGEMOX N=63
Odsetek korzyści klinicznych (CBR)	Odsetek chorych którzy osiągnęli CBR, n (%) / w badaniu Boeck 2008 (95%CI)	30 (25,6) [27 (36,5)]	32 (25,2) [30 (35,7)]	-	11 (5; 22)	23 (14; 36)	30 (19;30)
	Odsetek chorych którzy nie osiągnęli CBR, n (%)	87 (74,4) [47 (63,5)]	95 (74,8) [54 (64,3)]	-	-	-	-
	Mediana czasu trwania CBR [tyg.] (25%-75% rozstęp kwartylny)	9,5 (6; 21)	6,5 (4; 11,5)	p=0,02	-	-	-

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

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

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

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

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

Ponadto w badaniu *Boeck 2008*, w którym porównywano zastosowanie 3 schematów CTH (CAPOX, CAPGEM oraz mGEMOX) jako leczenia I linii chorych na zaawansowanego raka trzustki. Wykazano w nim, że 3-mies. PFS osiągnęło 51% chorych w grupie CAPOX, 64% w grupie CAPGEM oraz 60% pacjentów w ramieniu mGEMOX, zaś mediana PFS w tych grupach wyniosła odpowiednio: 4,2 mies., 5,7 mies. oraz 3,9 mies. (globalne p=0,67) Natomiast mediana OS w poszczególnych grupach wyniosła, kolejno: 8,1 mies., 9,0 mies. oraz 6,9 mies. (globalne p=0,56). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania poszczególnych grup ze sobą zarówno w odniesieniu do OS, jak i PFS. W badaniu tym u żadnego z chorych nie zaobserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie, zaś częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 13% chorych w grupach z zastosowaniem oksaliplatyny (CAPOX i mGEMOX) oraz u 25% chorych otrzymujących terapię CAPGEM (globalne p=0,13). Ponadto najwyższy odsetek korzyści klinicznych (CBR) zaobserwowano w grupie pacjentów leczonych mGEMOX (30%), względem wystąpienia CBR u 23% chorych w grupie CAPGEM oraz 11% chorych w grupie CAPOX (p=0,023). Zgodnie z konkluzją przedstawioną przez autorów powyższego badania wszystkie badane schematy charakteryzują się podobną kliniczną efektywnością w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.

#### Inne odnalezione informacje:

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

II linia leczenia:

Tabela 37. Wyniki badań klinicznych dla kapecytabiny w II linii leczenia (*Berk 2012* - porównujące XELOX vs. FOLFOX-4 oraz *Katopodis 2011*, w którym CAP była podawana w skojarzeniu z DOC)

Punkt końcowy		Badanie			
		Berk 2012		Wynik analizy	Katopodis 2011
		XELOX N=39	FOLFOX-4 N=46		CAPDOC N=31
OS	Mediana [tyg./mies.] (95% CI)	21 tyg. (16,9; 25,1)	25 tyg. (11,9;38,1)	NS	6,3 mies. (3,38; 9,23)
PFS	Mediana [tyg.] (95% CI)	16 (15,1; 16,9)	16 (13,7; 18,3)	NS	2,4 mies.(1,6; 3,13)
Odsetki obiektywnych odpowiedzi	PR, n (%)	7 (18)	8 (17)		3 (9,7)
	SD, n (%)	16 (41)	12 (26)		7 (22,6)
	PD [%]	41	57	-	21 (67,7)
	ORR [%]	18	17	-	-
	Wskaźnik kontroli choroby (PR+SD) [%] (95%CI)	59	43	-	32,2 (15,8-48,71)
CBR	Odsetek korzyści klinicznych [%]	59	43	-	-

ORR- ang. *overall response rates* – odsetek całkowitych odpowiedzi, PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź, SD – ang. *stable disease* – choroba stabilna, PD – ang. *progression disease* – progresja choroby, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, CBR – ang. *Clinical Benefit Response* - odsetek korzyści klinicznych

W badaniu *Berk 2012*, w którym porównywano retrospektywnie skuteczność stosowania dwóch schematów CTH: XELOX vs. FOLFOX-4 w II linii leczenia raka trzustki u chorych progresją choroby pomimo leczenia gemcytabiną, zaobserwowano dłuższą medianę OS w grupie chorych leczonych schematem FOLFOX-4 [25 tyg. (95%CI: 11,9; 38,1)] względem OS w grupie pacjentów otrzymujących schemat XELOX [21 tyg. (95%CI: 16,9; 25,1)]. Natomiast mediana PFS była jednakowa w obu badanych grupach i wynosiła 16 tyg. Różnice pomiędzy zaobserwowane pomiędzy grupami dla OS i PFS nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej. Ponadto u 7 (18%) chorych, leczonych CTH w schemacie XELOX, wystąpiła częściowa odpowiedź, zaś w grupie pacjentów otrzymujących FOLFOX-4, zaobserwowano ją u 8 (17%) chorych. W grupie XELOX u 16 (41%) chorych stwierdzono stabilizację choroby, względem 12 (26%) pacjentów z grupy FOLFOX-4. W opinii autorów badania schemat chemioterapii XELOX i FOLFOX-4 wykazują zbliżoną skuteczność w leczeniu przerzutowego raka trzustki w II linii leczenia.

Natomiast w jednoramiennym badaniu *Katopodis 2011*, w którym podawano, jako leczenie II linii, kapecytabinę w skojarzeniu z docetakselem, chorym na nieoperacyjnego gruczolakoraka trzustki, wykazano, iż mediana OS oraz PFS wynosi odpowiednio: 6,3 mies. (95%CI: 3,38; 9,23) oraz 2,4 mies. (95%CI: 1,6; 3,13). Ponadto w badaniu tym u 3 (9,7%) chorych zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie, zaś stabilizacja choroby wystąpiła u 7 (22,6%) leczonych pacjentów. Otrzymano więc wskaźnik kontroli choroby równy 32,2% (95%CI: 15,8-48,71). Jednakże u 21 (67,7%) włączonych chorych nastąpiła progresja choroby. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy badania stwierdzili, iż skojarzenie DOC z CAP może umożliwiać dobrą kontrolę choroby, co jest związane z poprawą jakości życia u badanych chorych.

## Sunitynib

Tabela 38. Wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy, włączonego do analizy dla sunitynibu (SUN vs. OBS)

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

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

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

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



### 6.1.2.2.1. Nowotwór neuroendokryny trzustki (pNEN)

W niniejszym podrozdziale uwzględniono jedynie badania pierwotne, które dotyczyły zastosowania irynotekanu bądź kapecytabiny w leczeniu nowotworów neuroendokryny trzustki (pNEN). Nie przedstawiono natomiast w nim badań przeprowadzonych w tejże populacji przy zastosowaniu ewerolimusu i sunitynibu, gdyż leki te są aktualnie finansowane ze środków publicznych w tym wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokryny trzustki (ICD-10: C25.4)”.

Tabela 39. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w rozpoznaniu nowotworów neuroendokryny trzustki (pNEN), do których [redacted] w swoim stanowisku

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Typ badania	
<b>KAPECYTABINA</b>						
<b>Bajetta 2007</b>	<p>N=40: nowotwór o wysokim stopniu złośliwości: n=13; nowotwór o niskim stopniu złośliwości: n=27</p> <p>w tym: mediana wieku (odpowiednio): 59 lat (zakres:46-70), 61 lat (zakres: 28-84); pierwotna lokalizacja guza: jelito cienkie: 8% i 26%; płuca: 38% i 18%, trzustka: 31% i 41%; żołądek:- i 4%; inne: 23% i 7%; nieznana: - i 4%; wcześniejsze leczenie: operacja:27,5%, analogi somatostatyny: 67,5%</p>	<p>Włączano chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nowotwór o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade of malignancy</i>) takim jak: nisko zróżnicowany rak neuroendokryny, rak z komórek Merkla (ang. <i>Merkel cell carcinoma</i>, MCC), rak wielkokomórkowy neuroendokryny płuca, którzy nie byli wcześniej leczeni</li> <li>nowotwór o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>low grade malignancy</i>) taki jak: wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny oraz typowy i atypowy rakowiak płuc, u których wystąpiła progresja po niepowodzeniu terapii I linii z zastosowaniem analogów somatostatyny.</li> <li>Wszyscy chorzy musieli mieć przerzuty.</li> </ul>	bd	<p><b>Badanie 1-ramienne: XELOX</b></p> <p>OXA: w dawce 130mg/m<sup>2</sup> 1 dnia oraz CAP w dawce 2 000mg/ m<sup>2</sup>/2x/d od dnia 2do 15, co każde 3 tyg.</p> <p>Leczenie mogło trwać maksymalnie 6 tyg.</p>	<p>II fazy, otwarte, nieporównawcze, bez hipotezy zerowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowe PK: odpowiedź na leczenie: (odpowiedź guza, biochemiczna, objawowa)</li> <li>II rzędowe PK: TTR (czas do progresji guza), OS, DR (czas trwania odpowiedzi na leczenie), bezpieczeństwo</li> </ul>

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Typ badania	
<b>Strosberg 2011</b>	N=30 w tym: mediana wieku: 58 lat (zakres: 28-77); typ guza: nieczynny hormonalnie: 73%, guz gastrynowy: 6%, guz insulinowy: 6%, VIPoma: 6%, glukagonoma: 3%; gastrinoma/glukagonoma: 3%; progresja w chwili włączenia do badania: tak: 66%, nowa diagnoza: 33%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzutowy endokrynnny rak trzustki (niskim i średnim stopniu złośliwości), którzy jako I linię leczenia otrzymywali CTH: CAPTEM;</li> <li>Chorzy, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie oktreotydem, interferonem-<math>\alpha</math> lub przeszli leczenie miejscowe z zastosowaniem embolizacji tętnicy wątrobowej (ang. <i>hepatic artery embolization</i>, HAE).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsza CTH systemowa w leczeniu przerzutów;</li> <li>Słabo zróżnicowany nowotwór (o wysokim stopniu złośliwości).</li> </ul>	<p><b>Badanie 1-ramienne: CAPTEM:</b></p> <p>CAP: 750mg/m<sup>2</sup> p.o. 2x/d przez 14 dni (1-14); TEM: 200mg/m<sup>2</sup> p.o. 1x/d przed pójściem spać przez 5 dni (10-14) co każde 28 dni.</p> <p>Przed podaniem TEM chorzy otrzymywali ondansetron w dawce 8mg</p>	Retrospektywne, 1 ramienne	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: ORR;</li> <li>II rzędowe PK: PFS, OS, DR.</li> </ul>
<b>Fine 2013</b>	N=18, w tym: mediana wieku: 54lata (zakres: 33-70); rozpoznanie patologiczne: pNET: 39%, rakowiak nie wydzielniczy: 17%; wydzielniczy rakowiak: 5,5%, gastrinoma: 11%, glukagonoma: 5,5%, insulinoma: 11%, MEN-1 (zespół Wermera): 11%; PS wg ECOG: 0:2,2%, 1: 50%, 2: 27,8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>NET z przerzutami do wątroby, po niepowodzeniu leczenia 60mg/mies. Sandostatyny LAR (100%), CTH (61%), chemoembolizacji wątroby (50%)</li> </ul>	bd	<p><b>Badanie 1-ramienne: CAPTEM:</b></p> <p>CAP: 600mg/m<sup>2</sup> p.o. 2x/d (ograniczenie do 1000mg 2x/d) przez 14 dni (1-14); TEM: 150-200mg/m<sup>2</sup> p.o. w podziale całkowitej dawki na podanie 2x/d przez 5 dni (10-14) co każde 28 dni.</p> <p>Wszyscy chorzy byli obserwowani do momentu zgonu przed podaniem ich wyników w opisywalnej publikacji, poza jednym chorym, który uzyskał CR i żył w chwili zbierania danych.</p>	Retrospektywne, 1 ramienne	W badaniu określono wyniki dla: odpowiedzi na leczenie (CR, PR, SD, PD, RR), PFS, OS, toksyczność
<b>Saif 2013</b>	N=7 w tym: średnia wieku: 56 lat (46-70); PS wg ECOG: 0: 1 chorey, 1: 4 chorych, 2: 2 chorych; wcześniejsza CTH: 4 chorych; wcześniejsze TAE/TACE: 4 chorych, wycięcie guza pierwotnego: 1 chorey.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzutowy pNET z progresją choroby pomimo leczenia długodziałającym oktreotydem (60mg/mies. Sandostatin LAR).</li> </ul>	bd	<p><b>Badanie 1-ramienne: CAPTEM:</b></p> <p>CAP: 1000mg p.o. 2x/d w dniach 1-14; TEM: 20mg/m<sup>2</sup> w 2 podzielonych dawkach 2x/d w dniach 10-14, w każdym 28 dniowym cyklu.</p>	retrospektywne, seria przypadków (7 chorych)	Określono wyniki dla: odpowiedź na leczenie (PR, SD, RR, czas trwania odpowiedzi), PFS, OS, toksyczność

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Typ badania	
				Przed podaniem TEM chorzy otrzymywali ondansetron w dawce 8mg.		

TAE - *transarterial embolization* – embolizacja tętnicza; TACE - *transarterial chemoembolization* – chemoembolizacja tętnicza

### Kapecytabina

Tabela 40. Wyniki badań klinicznych dla kapecytabiny w leczeniu nowotworów neuroendokrynych

Punkt końcowy		Badanie (grupy)					
		Bajetta 2007*			Strosberg 2011	Fine 2013^	Saif 2013^^
		XELOX N=40			CAPTEM N=30	CAPTEM N=18	CAPTEM N=7
		łącznie	o wysokim st. złośliwości n=13	o niskim st. złośliwości n=27			
OS	Mediana [mies.] (zakres)	32 (1-44+)	5 (1-44+)	40 (3-40+)	nie możliwy do estymowania***	83 (18,5-140)	24
	Odsetek 2-letnie OS [%] (95% CI)	-	-	-	92 (72; 98)	-	-
TTP	Mediana [mies.] (zakres)	18 (1-43)	4 (1-43)	20 (3-40)	-	-	
PFS	Mediana [mies.] (95% CI/zakres)	-	-	-	18 (95%CI: 9; 31)	14,0 (zakres: 4,2-18)	12 (zakres: 10-16)
Odpowiedź na leczenie	CR, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (5,5)	-
	PR, n(%)	11 (27,5)	3 (23)	8 (30)*	21 (70)	10 (55,5)	3 (43)
	SD, n(%)	14 (35)	1 (7)	13 (48)*	8 (27)	4 (22,2)	2 (29)
	DP, n(%)	15 (37,5)	9 (70)	6 (22)	1 (3)	3 (16,8)	-
	ORR [%] (95% CI)	-	-	-	70 (54; 86)**	61	43
	Mediana czasu trwania odpowiedzi [mies.] (95%CI/zakres)	-	-	-	20 (95%CI: 14; 26)	-	8 (zakres: 4-12)

ORR- ang. *overall response rates* – odsetek całkowitych odpowiedzi, CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź, PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź, SD – ang. *stable disease* – choroba stabilna, PD – ang. *progression disease* – progresja choroby, OS – przeżycie całkowite, TTP – ang. *time to progression* – czas do progresji, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

\* wyniki z badania *Bajetta 2007* obejmują wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania, czyli chorych z różnymi typami NET, wśród nich było 15 chorych z pNET, w tym 4 (31% pacjentów w tej grupie) z chorobą o wysokim stopniu złośliwości oraz 11 (41% pacjentów w tej grupie) z nowotworem o niskim stopniu złośliwości. Dlatego też wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością. Wyjątkiem są wyniki dla PR i SD, które zostały również podane dla podgrupy chorych z pNET (n=11) o niskim stopniu złośliwości. Podano, iż w tej subpopulacji: PR osiągnęło 3 (27%) chorych, u 5 (45%) pacjentów stwierdzono stabilizację choroby.

\*\* ORR w badaniu *Strosberg 2011* to odsetek całkowitych radiologicznych odpowiedzi na leczenie (*overall radiographic response rate*).

\*\*\* w badaniu *Strosberg 2011* w czasie obserwacji wystąpiły jedynie 2 (7%) zgony, a pozostali pacjenci żyli w chwili przeprowadzania analizy dlatego też nie było możliwe oszacowanie mediany OS.

^ do badania *Fine 2013* włączono 18 chorych na NET z przerzutami do wątroby, w tym 7 (39%) pacjentów miało pNET, zaś wszystkie wyniki są podane łącznie dla wszystkich chorych, niezależnie od umiejscowienia guza. Powyższe zmniejsza dodatkowo wiarygodność zewnętrzną uzyskanych danych. Dodatkowo należy podkreślić, iż chory, który uzyskał patologicznie udowodnioną CR, miał nie wydzielniczego rakowiaka dwunastnicy z przerzutami do wątroby.

^^ do badania *Saif 2013*, byli włączani chorzy na przerzutowy pNET, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się. W chwili wykonywania analizy 2 pacjentów jeszcze żyło.

Wskazane przez ██████████ badania odnoszą się do zastosowania schematów z kapecytabiną (XELOX i CAPTEM) w leczeniu przerzutowych NET (w tym pNET), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (głównie zabieg operacyjny, leczenie analogami somatostatyny). Należy zauważyć, iż w badaniach *Bajetta 2007* oraz *Fine 2013* większość włączonych pacjentów było chorych na NET zlokalizowany w innym narządzie niż trzustka. Ponadto w jednym z badań chorzy mogli również otrzymywać wcześniejszą CTH (*Strosberg 2011*). Ważnym jest również fakt, iż są to badania jednoramienne, retrospektywne, wykonane na małej liczbie chorych, w tym jedno z nich jest opisem serii przypadków (7 chorych). Powyższe świadczy o niskiej wiarygodności otrzymanych wyników i nakazuje ostrożną ich interpretację oraz wnioskowanie na ogólną populację.

Zgodnie z wynikami badania *Bajetta 2007*, mediana OS u chorych leczonych CTH w schemacie XELOX wyniosła 32 mies. (zakres:1-44+), natomiast mediana TTP wyniosła 18 mies. (zakres: 1-43). Należy zauważyć, iż w badaniu tym przedstawiono również mediany OS i TTP dla podgrupy chorych z nowotworem o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Wskazują one, iż znaczenie **lepsze przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, osiągnęli chorzy z rakiem o niskim stopniu złośliwości (do którego zalicza się wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny)**, względem raku o wysokim stopniu złośliwości: mediana OS wyniosła odpowiednio: 40 mies. (zakres: 3-40+) i 5 mies. (zakres: 1-44+), zaś mediana TTP: 20 mies. (zakres:3-40) i 4 mies. (zakres: 1-43). **U żadnego z chorych nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, a w podgrupie chorych na pNET (n=11) o niskim stopniu złośliwości 3 (27%) chorych osiągnęło PR, a u 5 (45%) pacjentów stwierdzono stabilizację choroby.**

Natomiast w trzech badaniach, w których kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z temozolomidem (CAPTEM), podano, iż mediana OS wyniosła: 83 mies. (zakres:18,5-140) (badanie *Fine 2013*), zaś 2-letnie OS osiągnęło 92% (95%CI: 72; 98) chorych z badania *Strosberg 2011*. Mediana PFS w tych badaniach wynosi od: 12 do 18 mies. U żadnego z chorych na pNET nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, natomiast częściową odpowiedź zaobserwowano u 70% w badaniu *Strosberg 2011*, zaś stabilizację choroby u 27% pacjentów, włączonych do tego badania.

#### Inne odnalezione informacje:

W trakcie wykonywania przeglądu abstraktów i pełnych tekstów i ich referencji odnaleziono publikację *Basu 2010*, będącą niesystematycznym przeglądem badań dotyczących systemowego leczenia NET z żołądkowo-jelitowo-trzustkowym pochodzeniem. Przedstawia ona wyniki badania, które nie zostało zidentyfikowane w czasie wykonanego przeglądu abstraktów oraz dodatkowo wymienia 4 trwające (w chwili tworzenia tejże publikacji) badania II fazy (NET01; NCT00398320, NCT00448136, NCT00869050), w których bada się skuteczność i bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi w leczeniu NET. Jednakże wyniki żadnego z tych badań, pomimo zakończenia 3 z nich, nie zostały dotąd opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji. Zgodnie z treścią powyższego opracowania wtórnego:

- Kapecytabina w monoterapii nie wykazuje skuteczności w leczeniu pNET (*Krzyżanowska 2006*) – **komentarz analityka AOTM:** W badaniu *Krzyżanowska 2006* kapecytabina była podawana w połączeniu z rofekoksybem (inhibitorem COX-2), nie zaś w monoterapii. Jednakże należy zauważyć, iż wyniki tego badania nie wykazały odczuwalnej aktywności przeciwnowotworowej takiego połączenia;

- CAP+OXA stosowana u 27 chorych na wysoko zróżnicowany NET wiąże się z uzyskaniem: 30% odsetka obiektywnych odpowiedzi, 20% odsetka biochemicznych odpowiedzi oraz 50% odsetka odpowiedzi objawowej (*Bajetta 2007*);
- CAP+TEM stosowana u chorych na pNET wiąże się z uzyskaniem 71% odsetka odpowiedzi (abstrakty: *Fine 2005* oraz *Strosberg 2008*).

Odnaleziono również publikację *Oberstein 2012*, w której opisano najnowsze terapie w leczeniu pNET, które zostały przedstawione na corocznym spotkaniu ASCO w 2012 r. Jeden z przedstawionych abstraktów dotyczył badania NET01, które było badaniem RCT II fazy. Przeprowadzono je w populacji 86 chorych z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym NET (41 (48%) chorych na pNET). Zostali oni zrandomizowani do dwóch grup: leczonej CAP+STZ (CS) vs. CAP+STZ+CIS (cisplatyna) (CSC). Wykazano w nim, dla porównania CS vs. CSC, iż częściowa odpowiedź wystąpiła u 8% vs. 14% chorych, natomiast stabilizacja choroby u 74% vs. 64%, zaś mediana PFS wyniosła 10,2 vs. 9,7 mies. Autorzy tego badania stwierdzili, iż kapecytabina może być odpowiednim substytutem 5-FU; uzyskany odsetek odpowiedzi był niższy niż oczekiwano, zaś dodatek CIS nie wydaje się mieć dodatkowego efektu zdrowotnego.

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

#### **Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)** - data ostatniej aktualizacji 03/01/2014

Profil bezpieczeństwa jest oparty o dane zgromadzone od 2 406 pacjentów biorących udział w ośmiu badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor, w skład których wchodziły cztery randomizowane, z podwójnie zaślepioną próbą, kontrolowane placebo badania III fazy i cztery badania II fazy w ramach zatwierdzonych wskazań.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi  $\geq 1/10$ ) są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty [ADR napisane kursywą były również najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4].

Zarówno w czasie prowadzenia badań klinicznych, jak również po wprowadzeniu produktu leczniczego Afinitor do obrotu zgłaszano: ciężkie przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu; przypadki niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczu oraz braku miesiączki (wtórnego braku miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych), związanych z podawaniem ewerolimusu.

#### **Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Xeloda (kapecytabina)** - data ostatniej aktualizacji 06/02/2014

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

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

Następujące dodatkowe poważne działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go do obrotu: zaburzenia oka: zwężenie przewodu łzowego, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki; zaburzenia serca: migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* i bradykardia, skurcz naczyń; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: tocień rumieniowaty skórny, ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (bardzo rzadko obserwowane), zaburzenia nerek i dróg moczowych: ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia.

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

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

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

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

Do działań niepożądanych występujących bardzo często zaliczono:

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

**Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Sutent (sunitynib)** - data ostatniej aktualizacji 22/07/2013

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

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

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

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

## Działania niepożądane w badaniach klinicznych

### EWEROLIMUS

W badaniu *Kordes 2013* 31 chorym podano 113 pełnych cykli badanej chemioterapii (mediana liczby cykli na przypadająca na jednego pacjenta wynosiła 3,0 cykle (0-20)). Najczęściej występującymi objawami toksyczności w 3/4 stopniu nasilenia w II fazie badania były: hiperglikemia (26%), wysypka (19%), zapalenie błony śluzowej (13%) oraz zmęczenie. Natomiast w przypadku toksyczności ogółem, niezależnie od stopnia ciężkości najczęściej, najczęściej raportowano: wysypkę (77%), zapalenie błony śluzowej oraz niedokrwistość (45%), jak również zmęczenie.

W poniższej tabeli przedstawiono raportowane w badaniu *Kordes 2013* objawy toksyczności, stosowanego leczenia.

Tabela 41. Wybrane toksyczności związane z leczeniem, obserwowane w badaniu *Kordes 2013*

Toksyczność	EVE+CAP+CET (n=31)	
	w dowolnym stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)
<b>Niehematologiczne:</b>		
Wysypka	24 (77)	6 (19)
Zapalenie błony śluzowej	14 (45)	4 (13)
Zmęczenie	13 (42)	4 (13)
Biegunka	10 (32)	4 (13)
Zespół ręka-stopa	10 (32)	2 (6)
Zakażenia	5 (16)	1 (3)
Nudności/wymioty	16 (52)	1 (3)
Hipokaliemia	17 (55)	4 (13)
Hiperglikemia	19 (61)	8 (26)
<b>Hematologiczne:</b>		
Niedokrwistość	14 (45)	1 (3)
Neutropenia	7 (23)	0 (0)
Małopłytkowość	8 (26)	0 (0)

EVE – ewerolimus, CAP – kapecytabina, CET – cetuksymab

### IRYNOTEKAN

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

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

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

Tabela 42. Wybrane działania niepożądane w stopniu 3 lub 4 stopniu ciężkości

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



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

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

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

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

Tabela 43 Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości (wg WHO) obserwowane w badaniu *Stathopoulos 2006\**

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

\* wyboldowano i podkreślono wyniki istotne statystycznie

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

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

Tabela 44 Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości obserwowane u więcej niż 5% chorych w jednym z ramion badania *Conroy 2011\**

Toksyczność n/N (%)	FOLFIRINOX (N=171)**	GEM (N=171)**	wartość p/NS
<b>Hematologiczna</b>			
Neutropenia	<b>75/164 (45,7)</b>	<b>35/167 (21,0)</b>	<0,001
Gorączka neutropeniczna	<b>9/166 (5,4)</b>	<b>2/169 (1,2)</b>	<b>0,03</b>
Trombocytopenia	<b>15/165 (9,1)</b>	<b>6/168 (3,6)</b>	<b>0,04</b>
Anemia	13/166 (7,8)	10/168 (6,0)	NS
<b>Niehematologiczna</b>			
Zmęczenie	39/165 (23,6)	30/169 (17,8)	NS
Wymioty	24/166 (14,5)	14/169 (8,3)	NS
Biegunka	<b>21/165 (12,7)</b>	<b>3/169 (1,8)</b>	<0,001

Toksyczność n/N (%)	FOLFIRINOX (N=171)**	GEM (N=171)**	wartość p/NS
Neuropatia czuciowa	<b>15/166 (9,0)</b>	<b>0/169</b>	<0,001
Podwyższony poziom ALT	<b>12/165 (7,3)</b>	<b>35/168 (20,8)</b>	<0,001
Choroba zakrzepowo-zatorowa	11/166 (6,6)	7/169 (4,1)	NS

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

\* wyboldowano i podkreślono wyniki istotne statystycznie

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

W badaniu *Takahara 2013*, w którym irynotekan był stosowany jako co najmniej II linia leczenia najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w 3-4 stopniu nasilenia była neutropenia (28,6%), leukopenia (19,6%), anemia (12,5%) oraz brak apetytu (10,7%). U żadnego z chorych nie wystąpiła gorączka neutropeniczna lub zgon z powodu toksyczności podawanego leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa irynotekanu, stosowanego jako co najmniej II linia leczenia, pochodzące z badania *Takahara 2013*, zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 45. Objawy toksyczności związane z podawaniem irynotekanu (≥II linia), obserwowane w badaniu *Takahara 2013*

Toksyczność	IRI (N=56)	
	w dowolnym stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)
<b>Niehematologiczne:</b>		
Nudności	34 (60,7)	2 (3,6)
Wymioty	7 (12,5)	0 (0)
Biegunka	22 (39,3)	2 (3,6)
Zaparcia	21 (37,5)	0 (0)
Brak apetytu	32 (57,1)	6 (10,7)
Zmęczenie	39 (69,6)	0 (0)
Łysienie	18 (32,1)	- (-)
<b>Hematologiczne:</b>		
Leukopenia	40 (71,4)	11 (19,6)
Neutropenia	40 (71,4)	16 (28,6)
Niedokrwistość	36 (64,3)	7 (12,5)
Małopłytkowość	19 (33,9)	0 (0)

W badaniu *Yi 2009* najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w dowolnym stopniu nasilenia były nudności i wymioty - 21 (63,6%), brak apetytu - 20 (60,6%) oraz biegunka – 12 (36,4%). Zaobserwowano jedynie 2 przypadki neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia, jednakże nie stwierdzono żadnych zgonów spowodowanych toksycznością.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące przypadków toksyczności, raportowanych w badaniu *Yi 2009*.

Tabela 46. Objawy toksyczności związane z podawaniem irynotekanu (II linia), obserwowane w badaniu *Yi 2009*

Toksyczność	IRI (N=33)	
	w 1-2 stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)
<b>Niehematologiczne:</b>		
Nudności i wymioty	18 (55)	3 (9)
Brak apetytu	17 (52)	3 (9)
Zapalenie jamy ustnej	2 (6)	0 (0)
Biegunka	11 (33)	1 (3)
Zmęczenie	10 (30)	0 (0)
<b>Hematologiczne:</b>		
Neutropenia	9 (27)	2 (6)
Niedokrwistość	12 (36)	0 (0)
Małopłytkowość	4 (12)	0 (0)

W badaniu *Lee 2013* najczęściej raportowanymi AE w dowolnym stopniu nasilenia były neutropenia i nudności, zaś u 38,9% chorych te AE wystąpiły w 3-4 stopniu nasilenia. Innymi najczęściej obserwowanymi AE w 3-4 stopniu nasilenia były: brak łaknienia (22,2%), wymioty (16,7%) oraz małopłytkowość (16,7%). Ponadto u 2 chorych wystąpiła gorączka neutropeniczna w 3-4 stopniu nasilenia oraz niedokrwistość w 3-4 stopniu ciężkości.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem irynotekanu (w schemacie FOLFIRINOX w II linii), obserwowane w badaniu Lee 2010

Toksyczność	FOLFIRINOX (N=18)	
	w 1-2 stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)
<b>Niehematologiczne:</b>		
Brak apetytu	4 (22,2)	4 (22,2)
Nudności	8 (44,4)	7 (38,9)
Wymioty	7 (38,9)	3 (16,7)
Biegunka	7 (38,9)	-
Zapalenie błony śluzowej	-	1 (5,6)
Ból brzucha	7 (38,9)	-
Neuropatia czuciowa	4 (22,2)	-
Podwyższony poziom transaminazy alaninowej	5 (27,8)	-
Podwyższony poziom bilirubiny	1 (5,6)	-
<b>Hematologiczne:</b>		
Gorączka neutropeniczna	-	2 (11,1)
Neutropenia	2 (11,1)	7 (38,9)
Niedokrwistość	8 (44,4)	2 (11,1)
Małopłytkowość	2 (11,1)	3 (16,7)

## KAPECYTABINA

### *Raki gruczołowe trzustki*

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

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

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

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

Tabela 48 Zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości –*Cunningham 2009* oraz *Herrmann 2007*

Badanie	<i>Cunningham 2009</i>		<i>Herrmann 2007</i>	
	GEM (N=247)	CAPGEM (N=251)	CAPGEM (N=159)	GEM (N=156)
<b>Hematologiczna</b>				
Anemia	14 (5,7)	9 (3,6)	12 (7,9)	10 (6,4)
Neutropenia	54 (21,9)	87 (34,7)	36 (22,6)	30 (19,2)
Trombocytopenia	14 (5,7)	28 (11,2)	7 (4,4)	12 (8,7)
Gorączka neutropeniczna*	6 (2,4)	9 (3,6)	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Niehematologiczna</b>				
Nudności	15 (6,1)	17 (6,8)	11 (6,9)	7 (4,5)
Wymioty	14 (5,7)	15 (6,0)	7 (4,4)	6 (3,8)
Letarg	51 (20,6)	53 (21,1)	-	-
Biegunka	11 (4,5)	12 (4,8)	8 (5,0)	3 (1,9)
Zapalenie jamy ustnej	2 (0,8)	6 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zespół ręka-stopa	0 (0,0)	10 (4,0)	-	-

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

W badaniu Boeck 2008, porównującym zastosowanie 3 schematów CTH (CAPOX, CAPGEM, mGEMOX) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki wykazano, iż hematologiczne objawy toksyczności w 3/4 stopniu nasilenia obserwowano częściej w 2 ramionach badania, w których stosowano CTH zawierającą GEM (przewaga schematu CAPOX względem pozostałych była istotna statystycznie), natomiast toksyczność niehematologiczna w 3/4 stopniu nasilenia wystąpiła u mniej niż 15% pacjentów w każdej z grup. Neuropatia obwodowa występowała częściej w grupie chorych leczonych schematami zawierającymi oksaliplatynę (CAPOX i mGEMOX).

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Boeck 2008 w podziale ze względu na stopień ciężkości (1-2 i 3-4) i schemat podawanej CTH.

Tabela 49 Zdarzenia niepożądane w 1-2 oraz 3-4 stopniu ciężkości – Boeck 2008

Badanie	Boeck 2008					
	CAPOX (N=58)		CAPGEM (N=63)		mGEMOX (N=60)	
	1-2	3-4	1-2	3-4	1-2	3-4
<b>Hematologiczna</b>						
Leukocytopenia	19	2	60	6	57	8
Neutropenia	11	5	26	27	22	30
Trombocytopenia	26	3	30	7	35	20
Anemia	39	2	54	12	58	7
<b>Niehematologiczna</b>						
Zespół ręka-stopa	37	0	22	2	25	0
Neuropatia obwodowa	31	12	8	0	44	5
Nudności	67	9	66	6	72	8
Wymioty	40	3	29	3	52	8
Biegunka	40	4	25	3	27	5
Zapalenie jamy ustnej	11	0	16	2	7	3
Łysienie	17	0	40	0	27	2
Zakażenia	14	2	24	13	13	7

W retrospektywnym badaniu nierandomizowanym Berk 2012, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów CHT: XELOX vs. FOLFOX-4, stosowanych w leczeniu II linii przerzutowego raka trzustki, opornego na leczenie gemcytabiną, wykazano, iż te 2 schematy CTH charakteryzują się zbliżonym profilem toksyczności. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w 3-4 stopniu nasilenia w grupie chorych leczonych schematem XELOX była neutropenia (22%), zaś w grupie FOLFOX-4 – małopłytkowość (10%).

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu Berk 2012, w którym podawana CAP w II linii leczenia (w schemacie XELOX)

Toksyczność	XELOX (N=39)		FOLFOX-4 (N=46)	
	w dowolnym stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)	w dowolnym stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)
<b>Niehematologiczne:</b>				
Nudności	20 (43)	2 (4)	26 (67)	3 (8)
Wymioty	17 (37)	1 (2)	25 (64)	2 (5)
Biegunka	7 (15)	1 (2)	13 (33)	2 (5)
<b>Hematologiczne:</b>				
Niedokrwistość	25 (54)	-	27 (69)	2 (5)
Neutropenia	23 (50)	10 (22)	24 (61)	3 (8)
Małopłytkowość	15 (33)	3 (7)	23 (59)	4 (10)

W prospektywnym jednoramiennym badaniu II fazy (Katopodis 2011), w którym chorym na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki podawano CAP w skojarzeniu z DOC, najczęściej raportowanymi AE, związanymi z przyjmowanym leczeniem w dowolnym stopniu nasilenia, były: niedokrwistość – 26 (83,9%), zmęczenie – 14 (45,2%), neutropenia – 12 (38,7%) oraz małopłytkowość – 9 (29,0%) i biegunka – 7 (22,6%). U 10 (32,2%) chorych wystąpiła neutropenia w 3-4 stopniu nasilenia, zaś u jednego chorego wystąpiła gorączka neutropeniczna, natomiast większość z obserwowanych niehematologicznych AE była łagodna. Ponadto w czasie trwania badania nie wystąpił żaden zgon związany z leczeniem.

**Tabela 51. Zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem, obserwowane w badaniu *Katopodis 2011*, w którym podawana CAP w II linii leczenia (w schemacie CAPDOC)**

Toksyczność	CAPDOC (N=31)	
	w 1-2 stopniu ciężkości, n(%)	w 3-4 stopniu ciężkości, n(%)
<b>Niehematologiczne:</b>		
Nudności	3 (9,7)	-
Wymioty	3 (9,7)	-
Zaparcia	3 (9,7)	-
Biegunka	7 (22,6)	-
Zapalenie jamy ustnej	3 (9,7)	1 (3,2)
Zespół ręka-stopa	2 (6,5)	-
Zaburzenia czuciowa	1 (3,2)	-
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe	1 (3,2)	-
Alergia	1 (3,2)	-
Zmęczenie	12 (38,7)	2 (6,5)
<b>Hematologiczne:</b>		
Neutropenia	2 (6,5)	10 (32,2)
Gorączka neutropeniczna	-	1 (3,2)
Niedokrwistość	25 (80,6)	1 (3,2)
Małopłytkowość	8 (25,8)	1 (3,2)

#### Nowotwory neuroendokryjne trzustki

W badaniu *Bajetta 2007* u chorych na NET, leczonych schematem CTH: XELOX, najczęściej występowały następujące zdarzenia niepożądane w I-II stopniu nasilenia (na 40 chorych): nudności i wymioty (12,5%), astenia (12,5%), parestezje (12,5%), trombocytopenia (10%), zespół ręka-stopa (5%), zapalenie błony śluzowej (5%). Ponadto u 7,5% chorych zaobserwowano astenię w III stopniu nasilenia oraz zareportowano 1 przypadek biegunki w IV stopniu ciężkości.

Natomiast w przypadku stosowania kapecytabiny w schemacie CAPTEM w I linii leczenia pNET, w badaniach najczęściej obserwowano następujące zdarzenia niepożądane (w podziale na ciężkość i badanie, n(%)):

- badanie *Strosberg 2011* (N=30):
  - AE w 1-2 stopniu ciężkości: małopłytkowość: 7 (23,3%), zespół ręka-stopa: 7 (23,3%), nudności: 5 (16,7%), anemia: 3 (10,0%);
  - AE w 3-4 stopniu ciężkości: anemia, małopłytkowość, zmęczenie i podwyższony poziom AST u 1 (3,0%);
- Badanie *Fine 2013* (N=18):
  - AE w 1-2 stopniu ciężkości: limfopenia: 9 (50%), neutropenia: 8 (44%), zespół ręka-stopa w 2 stopniu: 1 (5,5%);
  - AE w 3-4 stopniu ciężkości: małopłytkowość w 3 stopniu: 2 (11%), brak AE w 4 stopniu;
- Badanie *Saif 2013* (N=7):
  - AE w 1-2 stopniu ciężkości: neutropenia, zmęczenie, zespół ręka stopa.
  - AE w 3-4 stopniu ciężkości: małopłytkowość w 3 stopniu oraz zmęczenie w 3 stopniu po 1 przypadku, brak AE w 4 stopniu.

#### **SUNITYNIB**

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

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

**Tabela 52. Objawy toksyczności, związanej z leczeniem, obserwowane w badaniu *Reni 2013***

Toksyczność	SUN (N=27)	OBS (N=28)
-------------	------------	------------

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

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

#### 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

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

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) oraz substancji czynnych kapecytabina, irynotekan i sunitynib na stronach internetowych: URPL, EMA i FDA, jak również *La Revue Prescrire*. Wszystkie odnalezione komunikaty dotyczyły działań niepożądanych opisanych w aktualnych ChPL leków zawierających powyższe substancje czynne.

Źródło <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm> (data dostępu 07.03.2014)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pha\\_listing.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pha_listing.jsp&mid=WC0b01ac058001d126) (data dostępu: 07.03.2014)  
<http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp>  
 (data dostępu: 07.03.2014)

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

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie ewerolimusu (produktu leczniczego Afinitor) oraz sunitynibu z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków gruczołowych trzustki (odnaleziono 1 badanie jednoramienne, jak również 1 randomizowane badanie II fazy, porównujące sunitynib z brakiem aktywnego leczenia – obserwacją chorych) odstąpiono od wykonania analizy dla tych substancji czynnych.

Również w przypadku analizowania zastosowania kapecytabiny w leczeniu pNEN, ze względu na brak badań porównawczych (odnaleziono jedynie 4 badania jednoramienne), odstąpiono od wykonania powyższej analizy. Brak możliwości porównania kapecytabiny z innymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu pNEN, został również podkreślony przez eksperta klinicznego w nadesłanym do Agencji stanowisku (szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.3.2. *Komparatory*).

Dla porównania zastosowania irynotekanu oraz kapecytabiny w leczeniu raków gruczołowych z aktywną technologią alternatywną – gemcytabiną w monoterapii, odnaleziono natomiast badania porównawcze (RCT III fazy). Dlatego też dla powyższych substancji czynnych: irynotekanu, stosowanego w schemacie chemioterapii: FOLFIRINOX, oraz kapecytabiny – podawanej w skojarzeniu z gemcytabiną, poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-konsekwencji. W analizie tej zestawiono: konsekwencje kliniczne stosowania analizowanych interwencji w porównaniu do komparatora – monoterapii gemcytabiną – w postaci przeżycia całkowitego (mediana OS), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana PFS) i odpowiedzi na leczenie (w postaci ORR – odsetka odpowiedzi na leczenie) oraz koszty zastosowania ocenianych interwencji.

W poniższej analizie nie uwzględniono badań RCT III fazy porównujących irynotekan, stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną, względem gemcytabiny w monoterapii. Powyższe jest uzasadnione tym, iż stosowanie tegoż schematu (GEMIRI) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki nie jest rekomendowane przez żadnego z ekspertów, od których Agencja otrzymała stanowiska, oraz nie jest zalecane przez żadne z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej. Ponadto w odnalezionych na potrzeby niniejszego przeglądu badaniach klinicznych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych leczonych schematem GEMIRI, a grupą pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Szczegółowe wyniki tych badań zostały przedstawione w rozdziale 6.1.2.2. *Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych* (w tabeli numer 33 str. 73).

### Metodyka i opis założeń

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

Efekty porównywanych schematów chemioterapii przedstawiono zgodnie z danymi włączonymi do analizy klinicznej badań, natomiast koszty leczenia przedstawiono w ujęciu rocznym.

### Populacja docelowa

Populację docelową w powyższej analizie dla obu substancji czynnych stanowią chorzy na miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki. Wyniki zdrowotne, a tym samym wyniki analizy kosztów-konsekwencji, dla kapecytabiny stosowanej w schemacie CAPGEM vs. GEM w monoterapii zostały przedstawione oddzielnie dla obu z odnalezionych badań. Jest to związane ze znaczną heterogenicznością włączonych populacji (w badaniu *Cunningham 2009* stosowanie wcześniejszej RTH nie było dozwolone natomiast w badaniu *Hermann 2007* już tak) oraz schematu dawkowania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną (różna wielkość dawki kapecytabiny, różna długość cykli, w badaniu *Hermann 2007* stosowano leczenie wspomagające – m.in.: premedykację ondansetronem, natomiast w badaniu *Cunningham 2009* nie przedstawiono takiej informacji).

## Porównywane interwencje oraz horyzont czasowy analizy

W ramach przeprowadzonej analizy porównywano zastosowanie irynotekanu, stosowanego w schemacie: FOLFIRINOX względem monoterapii gemcytabiną oraz leczenie skojarzone gemcytabiną z kapecytabiną również względem GEM w monoterapii. Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla wszystkich z powyższych interwencji przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w poszczególnych badaniach.

Za horyzont czasowy dla przeprowadzonej analizy przyjęto:

- w badaniu *Conroy 2011* – jako czas trwania leczenia uznano medianę liczby cykli leczenia w każdym z ramion badania (w badaniu tym założono, iż w każdej z grup 1 cykl trwa 2 tyg.)
- w badaniach *Hermann 2007* i *Cunningham 2009* – ze względu na fakt, iż w badaniu nie podano czasu prowadzenia terapii, oraz określono, iż leczenie kontynuuje się do progresji choroby, jako czas trwania leczenia przyjęto medianę PFS.

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte schematy dawkowania oraz czas prowadzenia leczenia.

Tabela 53. Informacje z wykorzystanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej

Schemat	Substancja czynna	Dawka, droga podania <sup>^</sup>	Liczba podań w okresie czasu	Czas prowadzenia leczenia	Źródło
<b>Irynotekan</b>					
FOLFIRINOX	IRI	180 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1 podanie/2tyg.	10 cykli = 20 tyg.	<i>Conroy 2011</i>
	OXA	85 mg/m <sup>2</sup> i.v.			
	FA	400mg/m <sup>2</sup> i.v.			
	5-FU*	400mg/m <sup>2</sup> i.v. -> 2400mg/m <sup>2</sup> i.v.			
GEM	GEM	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v.	10 podań/12 tyg.	6 cykli = 12 tyg.	
<b>Kapecytabina</b>					
CAPGEM	CAP**	1660 mg/m <sup>2</sup> /d p.o.	21 podań/ 4 tyg.	5,3 mies.	<i>Cunningham 2009</i>
	GEM	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v.	3 podania/ 4 tyg.		
GEM	GEM	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v.	10 podań/12 tyg.	3,8 mies.	
CAPGEM	CAP**	1300 mg/m <sup>2</sup> /d p.o.	14 podań/ 3 tyg.	4,3 mies.	<i>Hermann 2007</i>
	GEM	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v.	2 podania/ 3 tyg.		
GEM	GEM	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v.	10 podań/ 12 tyg.	3,9 mies.	

\* w badaniu *Conroy 2011* 5-fluorouracyl w schemacie FOLFIRINOX był podawany jako dożylny bolus w dawce 400mg/m<sup>2</sup>, i.v., po którym podawano ciągły dożylny wlew w dawce 2400mg/m<sup>2</sup> przez 46 godz.

\*\* w badaniach *Cunningham 2009* i *Hermann 2007* kapecytabina była podawana w dwóch dawkach w ciągu doby (w odstępie ok. 12 godz.) podana dawka stanowi łączną dobową dawkę kapecytabiny.

<sup>^</sup> w przebiegu analizy klinicznej całkowitą liczbę mg substancji czynnej, podanej choremu w czasie trwania leczenia obliczono przy założeniu średniej powierzchni ciała dorosłego człowieka o masie 70 kg i 170 cm wzrostu wynoszącej: 1,8 m<sup>2</sup>.<sup>4</sup>

## Źródła danych o efektach zdrowotnych

W przeprowadzonej analizie uwzględniono dane dotyczące skuteczności irynotekanu (w schemacie FOLFIRINOX) pochodzące z badania *Conroy 2011*, oraz dane dla skuteczności kapecytabiny (w skojarzeniu z gemcytabiną) z badań: *Hermann 2007* i *Cunningham 2009*. W analizie ekonomicznej uwzględniono dane dla:

- przeżycia całkowitego (jako medianę OS),
- przeżycia wolnego od progresji choroby (w postaci mediany PFS)
- odpowiedzi na zastosowane leczenie (w postaci ORR).

Wyniki zdrowotne w odniesieniu do powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli. Wyniki dla których wykazano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami zostały **wyboldowane i podkreślone**.

Tabela 54 Wyniki zdrowotne uzyskane we włączonych do niniejszej analizy badaniach.

Badanie	<i>Conroy 2011</i>		<i>Cunningham 2009</i>		<i>Herrmann 2007**</i>	
	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171	CAPGEM N=267	GEM N=266	CAPGEM N=160	GEM N=159
mediana OS [mies.] (95%CI)	<b>11.1</b> <b>(9.0; 13.1)</b>	<b>6.8</b> <b>(5.5; 7.6)</b>	7,1 (6,2; 7,8)	6,2 (5,5; 7,2)	8,4 (6,3; 9,8)	7,2 (6,5; 8,3)
mediana PFS [mies.] (95%CI)	<b>31.6</b> <b>(24.7; 39.1)</b>	<b>9.4</b> <b>(5.4; 14.7)</b>	<b>5.3 (4.5; 5.7)</b>	<b>3.8 (2.9; 4.8)</b>	4,3 (3,7; 5,3)	3,9 (3,6; 5,3)
ORR*	<b>6.4</b>	<b>3.3</b>	<b>19.1 (14.4;</b>	<b>12.4 (8.4;16.4)</b>	10,0 (5,7;16,0)	7,8 (4,1;13,3)

<sup>4</sup> [http://www.aptekarzpolski.pl/index.php?option=com\\_content&task=view&id=1464&Itemid=102](http://www.aptekarzpolski.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=1464&Itemid=102)



Badanie	Conroy 2011		Cunningham 2009		Herrmann 2007**	
	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171	CAPGEM N=267	GEM N=266	CAPGEM N=160	GEM N=159
Punkt końcowy	(5,5; 7,2)	(2,2; 3,6)	23,8			
[%](95%CI)						

\* w badaniu Conroy 2011 ORR – to ang. *objective response rate* – odsetek obiektywnych odpowiedzi definiowany jako odsetek chorych, którzy mieli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Natomiast w badaniach Herrmann 2007 i Cunningham 2009 ORR – to ang. *overall response rate* – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie.

\*\* w badaniu Herrmann 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wymienionych punktów końcowych, jednakże może być to spowodowane zbyt małą liczebnością ramion w tymże badaniu. W otrzymanych wynikach widoczny jest jednak trend wskazujący na możliwą większą skuteczność stosowania CAPGEM vs. GEM w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki.

### Uwzględnione kategorie kosztów

W niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne tj.

- koszty podania leków oraz
- koszty leków.

Z uwagi na ograniczenia czasowe w niniejszej analizie pominięto koszty leczenia działań niepożądanych, dotyczących ocenianych schematów leczenia oraz koszty monitorowania leczenia, co zostało opisane jako ograniczenie analizy.

### Koszty leków

Uśredniony koszt za 1 mg poszczególnych substancji czynnych, takich jak: gemcytabiny, oksaliplatyny, 5-fluorouracylu oraz kwasu folinowego (w postaci folinianu wapnia – łac. *calcii folinas*), podawanych w schematach CTH, łącznie z irynotekaniem lub kapecytabiną, bądź też – jak w przypadku gemcytabiny – stanowiących również komparator dla ocenianych substancji czynnych, obliczono jako średnia ważona cen za 1 mg tych substancji, na podstawie:

- aktualnych limitów finansowania, dla tych substancji czynnych, z Obwieszczenia MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., oraz
- informacji, opublikowanych w *komunikacie DGL*<sup>5</sup> tj. informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do listopada 2013 r., na podstawie których oszacowano udziały w rynku dla każdego z refundowanych produktów leczniczych dla każdej z substancji czynnych.

Z uwagi na obecność w Obwieszczeniu MZ kwasu folinowego w dwóch postaciach farmaceutycznych: w postaci kapsułek twardych oraz roztworu do iniekcji, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie formę farmaceutyczną, służącą do przygotowania roztworu do wstrzykiwań – zgodnie z formą podania kwasu folinowego w schemacie FOLFIRINOX (wlew dożylny) w badaniu Conroy 2011.

Natomiast dla substancji czynnych irynotekan i kapecytabina koszty wyznaczono korzystając z otrzymanego pisma Departamentu Gospodarki NFZ z dnia 14.03.2014 r. znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0089/W/07580/TC, w którym zestawiono oceniane substancje czynne. W celu oszacowania cen za 1 mg irynotekanu oraz kapecytabiny, wykorzystanych w dalszym toku niniejszej analizy, uwzględniono jedynie rozpoznania odpowiadające podlegającym niniejszej ocenie kodom ICD-10. Dane dotyczące wartości zgód oraz wyliczanej liczby substancji czynnej ze zgód dla irynotekanu i kapecytabiny, zaczerpnięto z części zestawienia dotyczącej roku 2013 przyjmując, iż są one najbardziej aktualne. Należy zauważyć, iż w zestawieniu, dotyczącym kosztów irynotekanu zidentyfikowano dwie pozycje dotyczące tej substancji czynnej tj. „*Irinotecani hydrochloridum trihydricum* (mg) parenteral” oraz „*irinotecanum* (mg) parenteral”, jednakże wg informacji pochodzących z Charakterystyk Produktów Leczniczych Campto oraz Irinotecan Hospira uznano, jest to jedna ta sama substancja czynna – irynotekan (szczegółowe wyjaśnienie znajduje się w pierwszym przypisie pod tabelą 55).

<sup>5</sup> Informacje publikowane przez Centralę NFZ w związku z art. 102 ust. 5 pkt 31 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.) dodanym przez art. 63 pkt 26 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696)

Wysokość ceny dla irynotekanu i kapecytabiny została wyliczona jako iloraz wartości z pozycji: „Wyliczana średnia wartość 1 jednostki substancji czynnej ze zgód” oraz „Iloczynu pozycji wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód” (dane z pisma NFZ) wyznaczając średnią ważoną dla każdej z analizowanych substancji.

Zestawienie wykorzystanych danych oraz uśredniony koszt za 1 mg substancji czynnej określony dla irynotekanu i kapecytabiny przedstawiono w tabeli poniżej. Natomiast w tabeli 56 podano zestawienie cen pozostałych, wykorzystanych w analizie substancji czynnych, oraz oszacowany koszt za 1 mg tychże substancji czynnych.

Tabela 55 Zestawienie cen ocenianych w analizie ekonomicznej substancji czynnych: kapecytabina, irynotekan

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	Wyliczana średnia wartość 1 jednostki substancji czynnej ze zgód – 2013 r.	Wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód – 2013 r.	Koszt 1 mg substancji czynnej
Kapecytabina	C25.1	■	■	■
Irynotekan*	C25.0	■	■	■
	C25.2	■	■	
	C25.0	■	■	
	C25.2	■	■	

\* zgodnie z załącznikiem 1 do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, w Polsce zarejestrowane są dwa produkty lecznicze, dla których w powyższym obwieszczeniu podano skład w postaci „Irinotecanum” nie zaś „Irinotecani hydrochloridum trihydricum” jak dla pozostałych leków zawierających tę substancję czynną. Są to produkty lecznicze Campto oraz Irinotecan Hospira, jednakże zgodnie z ich ChPL zawierają one irynotekan w postaci trójwodnego chlorowodoru. W związku z powyższym w toku dalszej analizy nie różnicowano obliczeń dla irynotekanu w podziale na te dwie metody zapisu jego postaci.

\*\* dla irynotekanu w dalszych obliczeniach przyjęto obliczoną, na podstawie przedstawionych w powyższej tabeli danych przekazanych Agencji przez Prezesa NFZ, średnią ważoną cen za 1 mg irynotekanu. W tabeli przedstawiono wartość zaokrągloną, natomiast w obliczeniach wykorzystywano wartość pierwotną – niezaokrągloną do setnych miejsc po przecinku.

Tabela 56 Zestawienie cen pozostałych, wykorzystanych w analizie substancji czynnych, które były stosowane w CTH skojarzonej z IRI lub CAP, bądź jako również ich komparator (GEM)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg substancji czynnej
<b>Gemcitabinum</b>	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	19,44	20,41	20,41	0,09 zł
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	72,36	75,98	75,98	
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	140,4	147,42	147,42	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	170,5	179,03	104,33	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	36,78	38,62	20,87	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	372,6	391,23	208,66	
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	20,74	21,78	20,87	
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	64,1	67,31	67,31	
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	37,8	39,69	20,87	
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	189	198,45	104,33	
<b>Calcii folinas</b>	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	27,86	29,25	29,25	0,19 zł
	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiolek a 10 ml	139,32	146,29	146,29	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	48,6	51,03	51,03	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	71,28	74,84	74,84	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	81,54	85,62	85,62	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	32,61	34,24	34,24	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	101,52	106,6	106,6	
	Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10 fiol.	69,12	72,58	72,58	
	Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	10 fiol.	77,76	81,65	81,65	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	20,52	21,55	21,55	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	36,72	38,56	38,56	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	90,72	95,26	95,26	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	163,08	171,23	171,23	
<b>Oxaliplatinum</b>	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	43,2	45,36	42,53	0,81 zł
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	86,4	90,72	85,05	
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	162	170,1	170,1	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	43,2	45,36	42,53	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	81	85,05	85,05	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Koszt 1 mg substancji czynnej
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	151,2	158,76	158,76	0,02 zł
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	37,8	39,69	39,69	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	70,2	73,71	73,71	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	140,4	147,42	147,42	
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50 mg)	194,4	204,12	42,53	
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml (100 mg)	378	396,9	85,05	
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150 mg)	540	567	127,58	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	43,74	45,93	42,53	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	81	85,05	85,05	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	154,44	162,16	162,16	
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	72,36	75,98	75,98	0,02 zł
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	14,57	15,3	15,3	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	18,21	19,12	19,12	
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	14,57	15,3	15,3	
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	7,56	7,94	7,94	
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	72,85	76,49	76,49	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	3,53	3,71	3,71	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	7,34	7,71	7,71	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	14,15	14,86	14,86	
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	70,25	73,76	73,76		

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. oraz komunikat DGL

## Koszty podania leków

Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej jest realizowany przez świadczeniodawców poprzez umowy w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne<sup>6</sup>.

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. leki podawane w tym programie mogą być rozliczane w ramach umów z NFZ w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 57 Dane źródłowe dotyczące kosztów podania – na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r**

Lp	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej
1	5.08.06.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	x
2	5.08.06.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	x
3	5.08.06.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	x

W analizie przyjęto: cenę 1 pkt w lecznictwie szpitalnym za 52 zł.

Zarówno gemcytabina, irynotekan, 5-fluorouracyl, kwas folinowy oraz oksaliplatyna podawane są w różnych schematach wielolekowych, dlatego też w analizie konserwatywnie przyjęto, iż podanie tych substancji czynnych będzie następowało podczas hospitalizacji pacjenta. Nie ma tu znaczenia czy jest to hospitalizacja jednodniowa czy też kilkudniowa, gdyż wyceny tych świadczeń w tym typie umowy są takie same (9 pkt). Jedynie kapecytabina z uwagi, iż występuje w postaci kapsułek może być wydawana pacjentowi do samodzielnego stosowania, przyjęto założenie, iż jej rozliczanie dokonywane będzie w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (2 pkt). Jednakże ze względu na fakt, iż kapecytabina w badaniach, włączonych do analizy klinicznej, była podawana w skojarzeniu z gemcytabiną – dlatego też przyjęto, iż podanie kapecytabiny jest rozliczane w ramach jednej hospitalizacji, wynikającej z podania gemcytabiny we wlewie dożylnym. Ponadto dla badań, w których porównywano schemat CTH: CAPGEM vs. GEM w monoterapii, przedstawiono również drugi wariant analizy, w którym przyjęto, iż gemcytabina jest podawana w ramach wizyty ambulatoryjnej, związanej z wykonaniem programu. Przedstawienie tegoż wariantu w przypadku badania *Conroy 2011*, nie było zasadne, ze względu na fakt, iż podanie chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX trwa ok. 50 godz., co wiąże się z koniecznością hospitalizacji chorego na co najmniej 3 doby.

W poniższej tabeli oprócz kosztów podania leków (hospitalizacji pacjenta lub też podania leku podczas wizyty ambulatoryjnej) przedstawiono również koszty poszczególnych substancji czynnych podawanych chorym w ramach leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki.

**Tabela 58. Koszty podania analizowanych schematów chemioterapii w przeliczeniu na jednego pacjenta**

Badanie	Conroy 2011		Cunningham 2009		Hermann 2007	
	FOLFIRINOX	GEM	CAPGEM	GEM	CAPGEM	GEM
Liczba dni hospitalizacji <sup>^</sup>	30	10	16	13	12	13
Koszty podania leków	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt IRI	████████	nd	nd	nd	nd	nd
Koszt OXA	████████	nd	nd	nd	nd	nd
Koszt FA	████████	nd	nd	nd	nd	nd
Koszt 5-FU	████████	nd	nd	nd	nd	nd
Koszt CAP	nd	nd	████████	nd	████████	nd
Koszt GEM	nd	████████	████████	████████	████████	████████
Kosz leków łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████

<sup>6</sup> Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

Badanie	Conroy 2011		Cunningham 2009		Hermann 2007	
	FOLFIRINOX	GEM	CAPGEM	GEM	CAPGEM	GEM
Suma*	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Liczba dni leczenia ambulatoryjnego <sup>^</sup>	nd	nd	16	13	12	13
Koszty podania leku	nd	nd	████████	████████	████████	████████
Suma**	nd	nd	████████	████████	████████	████████

\* suma kosztów podania leków, przy założeniu, iż podanie substancji czynnych odbywa się w ramach hospitalizacji pacjenta;

\*\* suma kosztów podania leków, przy założeniu, iż podanie substancji czynnych odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej pacjenta;

<sup>^</sup> liczba dni hospitalizacji oraz liczba dni leczenia ambulatoryjnego została obliczona na podstawie liczby podań w czasie trwania leczenia w poszczególnych badaniach, przy zaokrągleniu otrzymanego wyniku w górę do całości – jest to podejście konserwatywne.

### Przeprowadzona analiza charakteryzuje się następującymi ograniczeniami:

- Założono brak modyfikacji dawki w czasie podawanego leczenia. Jest to podejście konserwatywne. Ponadto przyjęto stałe i niezmiennie w czasie *compliance* pacjentów dotyczące przyjmowanych leków.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego (m.in.: kosztów premedykacji), ze względu na nie przedstawienie dokładnych informacji na ten temat we włączonych do analizy badaniach.
- Przyjęto, iż wartość punktowa hospitalizacji oraz wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu jest jednakowa dla obu grup w analizowanych badaniach, niezależnie czy podawane leczenie zawiera ocenianą substancję czynną, finansowaną w ramach programu chemioterapii niestandardowej, czy też nie.
- W przebiegu obliczeń przyjęto, iż średnia powierzchnia ciała człowieka dorosłego człowieka o masie 70 kg i wzroście 1,70 m wynosi 1,8 m<sup>2</sup>.
- Ponadto zgodnie z ograniczeniem z analizy klinicznej w zakresie rozpoznania wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania nowotworów złośliwych trzustki, zgodnych z kodami ICD-10 uzależnionymi od ocenianego leku: ewerolimus (Afinitor): C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9, irynotekan: C25.0, C25.2, kapecytabina w C25.1 oraz sunitynib: C25.9. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionych kodów ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też w części analizy dotyczącej analizy klinicznej przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii. Należy zauważyć, iż w większości z odnalezionych publikacji nie doprecyzowano lokalizacji nowotworu do części trzustki, w której/których rozwinął się nowotwór, a jeżeli nawet taka informacja została zawarta w charakterystyce populacji to wyniki były podawane łącznie (niezależnie od lokalizacji guza). Ponadto należy podkreślić, iż z uwagi na niespecyficzność rozpoznania określonego kodem ICD-10 oraz w świetle treści, otrzymanych od ekspertów stanowisk, zdecydowano się poszerzyć analizę, wykonaną dla irynotekanu i kapecytabiny, o populację chorych na nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNEN) – pomimo faktu, iż to rozpoznanie jest przypisane do innego, niż będące przedmiotem tego raportu, zgodnie ze zleceniem MZ, kodu ICD-10 (C25.4). Z uwagi na powyższe do wyników analizy klinicznej dotyczą ogólnie nowotworów trzustki (zarówno gruczolakoraków jak i nowotworów neuroendokrynnych), bez podziału na umiejscowienie tych nowotworów w trzustce.
- Stwierdzono heterogeniczność definicji odpowiedzi na leczenie pomiędzy badaniami.
- Z uwagi na przedstawione, we włączonych do analizy klinicznej badaniach kryteria włączenia pacjentów do badania, założono, iż oceniana populacja obejmuje jedynie pacjentów pełnoletnich, dlatego w części opracowania dotyczącej analizy ekonomicznej przyjęto wyceny hospitalizacji przypisane dla pacjentów dorosłych.
- Założono, że różniące są jedynie koszty leków i koszty ich podania, zaś pozostałe rodzaje kosztów nie mają wpływu na wyniki analizy (w tym m.in.: koszty monitorowania leczenia).
- W analizie pominięto obliczenia dotyczące kosztów leczenia działań niepożądanych. Stanowi to uproszczenie oraz ograniczenie niniejszego opracowania. Wynika ono z oczywistej różnicy (na niekorzyść schematu FOLFIRINOX) pomiędzy profilem bezpieczeństwa schematu wielolekowego, jakim jest FOLFIRINOX, a profilem bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny w monoterapii. Zarówno w badaniu *Conroy 2011*, jak również w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej oraz

otrzymanej opinii eksperta klinicznego, podkreślono, iż schemat FOLFIRINOX jest zalecany do stosowania u chorych w bardzo dobrym stanie sprawności, ze względu na jego wysoką toksyczność. Natomiast w przypadku porównania kapecytabiny, stosowanej w skojarzeniu z gemcytabiną vs. gemcytabina, nie stanowi dużego ograniczenia, gdyż we włączonych do niniejszej analizy badaniach wykazano zbliżony profil bezpieczeństwa obu z interwencji. Szczegółowe zestawienie dotyczące występowania działań niepożądanych, raportowych w badaniach klinicznych, włączonych do niniejszej oceny, przedstawiono w rozdziale 6.1.2.3. *Bezpieczeństwo*.

### Zestawienie kosztów-konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono konsekwencje zdrowotne oraz koszty stosowania porównywanych schematów lekowych dla każdego z włączonych badań.

Tabela 59 Konsekwencje zdrowotne stosowania irynotekanu i kapecytabiny.

Substancja czynna	IRYNOTEKAN		KAPECYTABINA			
	Conroy 2011		Cunningham 2009		Herrmann 2007**	
Badanie						
Punkt końcowy	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171	CAPGEM N=267	GEM N=266	CAPGEM N=160	GEM N=159
mediana OS [mies.] (95%CI)	<b>11,1</b> <b>(9,0; 13,1)</b>	<b>6,8</b> <b>(5,5; 7,6)</b>	7,1 (6,2; 7,8)	6,2 (5,5; 7,2)	8,4 (6,3; 9,8)	7,2 (6,5; 8,3)
mediana PFS [mies.] (95%CI)	<b>31,6</b> <b>(24,7; 39,1)</b>	<b>9,4</b> <b>(5,4; 14,7)</b>	<b>5,3 (4,5; 5,7)</b>	<b>3,8 (2,9; 4,8)</b>	4,3 (3,7; 5,3)	3,9 (3,6; 5,3)
ORR* [%](95%CI)	<b>6,4</b> <b>(5,5; 7,2)</b>	<b>3,3</b> <b>(2,2; 3,6)</b>	<b>19,1 (14,4; 23,8)</b>	<b>12,4 (8,4;16,4)</b>	10,0 (5,7;16,0)	7,8 (4,1;13,3)

\* w badaniu Conroy 2011 ORR – to ang. *objective response rate* – odsetek obiektywnych odpowiedzi definiowany jako odsetek chorych, którzy mieli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Natomiast w badaniach Herrmann 2007 i Cunningham 2009 ORR – to ang. *overall response rate* – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie.

\*\* w badaniu Herrmann 2007 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wymienionych punktów końcowych, jednakże może być to spowodowane zbyt małą liczebnością ramion w tymże badaniu. W otrzymanych wynikach widoczny jest jednak trend wskazujący na możliwą większą skuteczność stosowania CAPGEM vs. GEM w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki.

Tabela 60. Koszty podania poszczególnych schematów lekowych w przeliczeniu na jednego pacjenta

Substancja czynna	IRYNOTEKAN		KAPECYTABINA			
	Conroy 2011		Cunningham 2009		Herrmann 2007	
Badanie						
Parametr/Schemat	FOLFIRINOX	GEM	CAPGEM	GEM	CAPGEM	GEM
Liczba dni hospitalizacji <sup>^</sup>	30	10	16	13	12	13
Koszty podania leków	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt IRI	████████	nd	nd	nd	nd	nd
Koszt OXA	████████	nd	nd	nd	nd	nd
Koszt FA	████████	nd	nd	nd	nd	nd
Koszt 5-FU	████████	nd	nd	nd	nd	nd
Koszt CAP	nd	nd	████████	nd	████████	nd
Koszt GEM	nd	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt leków łącznie	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Suma*	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Liczba dni leczenia ambulatoryjnego <sup>^</sup>	nd	nd	16	13	12	13
Koszty podania leku	nd	nd	████████	████████	████████	████████
Suma**	nd	nd	████████	████████	████████	████████

\* suma kosztów podania leków, przy założeniu, iż podanie substancji czynnych odbywa się w ramach hospitalizacji pacjenta;

\*\* suma kosztów podania leków, przy założeniu, iż podanie substancji czynnych odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej pacjenta;

<sup>^</sup> liczba dni hospitalizacji oraz liczba dni leczenia ambulatoryjnego została obliczona na podstawie liczby podań w czasie trwania leczenia w poszczególnych badaniach, przy zaokrągleniu otrzymanego wyniku w górę do całości – jest to podejście konserwatywne.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne irynotekan, kapecytabina, sunitynib, ewerolimus (Afinitor) stosowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

## Podsumowanie

Na podstawie odnalezionego, w przebiegu przeglądu wykonanego dla irynotekanu, badania *Conroy 2011* wykazano, iż zastosowanie irynotekanu (w schemacie FOLFIRINOX) wiąże się z poniesieniem wyższych kosztów, związanych z finansowaniem ze środków publicznych leczenia tymże schematem chemioterapii, względem kosztów poniesionych na monoterapię gemcytabiną. W badaniu tym koszty związane z podaniem schematu FOLFIRINOX wyniosły [redacted] związanych z podawaniem gemcytabiny w monoterapii. Jednakże w badaniu tym, wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami – na korzyść chorych leczonych schematem FOLFIRINOX, w odniesieniu do mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również odsetka obiektywnych odpowiedzi. Należy jednakże podkreślić, iż przedstawione powyżej wyniki analizy są obarczone wieloma ograniczeniami, wymienionymi wcześniej w niniejszym rozdziale.

Natomiast na podstawie danych, przedstawionych w 2 badaniach, w których porównywano stosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną z monoterapią gemcytabiną, oszacowano, iż leczenie schematem CAPGEM wiąże się z wyższymi kosztami, niżeli podawanie gemcytabiny w monoterapii. W badaniu *Cunningham 2009* oszacowany (przy założeniu podania leków w hospitalizacji) koszt leczenia CAPGEM wyniósł [redacted], związanego z podawaniem gemcytabiny w monoterapii, przy czym wykazano w nim znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do mediany PFS oraz odsetka całkowitych odpowiedzi, na korzyść schematu CAPG vs. GEM. W badaniu *Herrmann 2007* nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla żadnego z wymienionych punktów końcowych, zaś oszacowany koszt stosowanie schematu dwulekowego (CAPGEM) wyniósł: [redacted] dla monoterapii GEM. Istotnym jest jednakże fakt, iż przedstawione powyżej wyniki analizy są obarczone wieloma ograniczeniami, wymienionymi wcześniej w niniejszym rozdziale.

### 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych dla poszczególnych rozpoznań wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy. W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianych rozpoznaniach oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanych substancji czynnych.



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n.med. Filipczyk-Cisarż finansowanie ewerolimusu (produkt leczniczy Afinitor) oraz sunitynibu powinno być ograniczone do leczenia chorych na wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynnego trzustki G1-G2 („nie zależnie od lokalizacji guza”), co jest uzasadnione wydłużeniem czasu wolnego od progresji (PFS) o 6 mies. Powyższe jest zgodne z aktualnym stanem refundacji tych dwóch substancji czynnych. Są one bowiem refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)”. Natomiast w opinii dr n. med. Filipczyk-Cisarż irynotekan i kapecytabina powinny być finansowane w leczeniu raków gruczołowych, nie zależnie od ich lokalizacji w guzie. Stosowanie irynotekanu w schemacie FOLFIRINOX miało wpływ na: poprawę komfortu życia i jego zachowaniem przez dłuższy czas, uzyskaną medianę OS (mediana wyniosła 11 mies.), lepszą odpowiedź na leczenie (OR=32%) oraz wydłużenie mediany PFS do 6,4 mies. Ekspert podkreślił jednak, iż schemat FOLFIRINOX powinien być jednak stosowany jedynie u chorych o bardzo dobrym stanie sprawności wg WHO (PS=0). Natomiast jako uzasadnienie zasadności finansowania kapecytabiny ekspert przytoczył wyniki badania, w którym u chorych leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z gemcytabiną, stwierdzono wydłużenie mediany OS (11 m vs. 4 m) oraz czasu wolnego od progresji (PFS).

Ponadto w opinii [REDAKTOWANE] kapecytabina powinna być natomiast finansowana ze środków publicznych w przypadku:

- „**guzów neuroendokrynnych trzustki dobrze lub średnio zróżnicowanych** (G1, G2) i niektórych raków trzustki NEC G3 miejscowo- zaawansowanych bez możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego operacyjnego;
- w sytuacji **przerzutów odległych z guza neuroendokrynnego trzustki**, gdzie nie ma możliwości zastosowania innych metod terapeutycznych lub takie możliwości wyczerpano (progresja w trakcie lub po leczeniu analogami somatostatyny, PRRT, leczeniu celowanym, po metodach ablacyjnych zmian w wątrobie itp.)”

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

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

- **Ewerolimus (Afinitor)** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9;
- **Irynotekan** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2;
- **Kapecytabina** we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.1;
- **Sunitynib** we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9.

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

Dodatkowe informacje: Zgodnie z pismem zlecającym przeprowadzenie powyższej oceny z dnia 10.01.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/ wskazanym terminem wydania rekomendacji jest dzień 31 marca 2014 r.

#### Problem zdrowotny

##### Rak gruczołowy trzustki

**Kod ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.0 - nowotwór złośliwy trzustki (głowa trzustki), C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), C25.2 – nowotwór złośliwy**

## **trzustki (ogon trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).**

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

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

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

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

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

### **Nowotwory neuroendokrynne trzustki**

Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Przy czym nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynnych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich pNET.

Guzy neuroendokrynne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. *insulinoma*) – 20-25% i gastrynowe (ang. *gastrinoma*) – 15%.

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W **operacyjnym** leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Natomiast podstawową rolę w **farmakoterapii** hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN **CTH** ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). **Uzupełniająca CTH** w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość **paliatywnej CTH** w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 8 ekspertów. Pięciu z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta). Natomiast

w przypadku jednej z otrzymanych, należy podkreślić, iż dotyczyła ona jedynie zastosowania kapecytabiny w nowotworach neuroendokrynych, w tym głównie trzustki (pNEN). Rozpoznanie pNEN jest zakwalifikowane do kodu ICD-10: C25.4, które zgodnie z treścią zlecenia Ministra Zdrowia, nie stanowi bezpośrednio przedmiotu niniejszego opracowania. Ocenie podlega bowiem kapecytabina we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki. Jednakże z uwagi na fakt, iż kod ICD-10 określa jedynie lokalizację guza nie zaś jego typ histopatologiczny, zdecydowano się na włączenie również tego rozpoznania do niniejszego raportu.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego świadczeniem alternatywnym do ocenianych technologii medycznych w leczeniu raka gruczołowego trzustki jest chemioterapia gemcytabiną (w monoterapii lub skojarzeniu z cisplatyną), ponadto może być również stosowany schemat chemioterapii z wykorzystaniem 5-fluorouracylu (5-FU) z kwasem folinowym. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki stosowana była przede wszystkim gemcytabina w monoterapii oraz niekiedy 5-FU, podawany w skojarzeniu z kwasem folinowym. Natomiast w przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki zgodnie z treścią opinii eksperta oraz opisanych wytycznych praktyki klinicznej stosowane są: ewerolimus oraz sunitynib, jak również chemioterapia streptozocyną, która jednakże nie jest obecnie zarejestrowana w Polsce. Dlatego też w opinii eksperta klinicznego „nie istnieje alternatywna chemioterapia w tym wskazaniu” (Należy podkreślić, iż powyższa opinia odnosiła się jedynie do kapecytabiny).

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki (raków gruczołowych) – są **gemcytabina w monoterapii** oraz **terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym**. Natomiast w odniesieniu do terapii pNEN, zgodnie z opinią eksperta, nie istnieje świadczenie alternatywne dla ocenianej chemioterapii (kapecytabiną).

### Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 13.02.2014 r. – dla ewerolimusu i sunitynibu oraz 19.02.2014 r. dla irynotekanu i kapecytabiny): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano specyficzną dla opracowań wtórnych bazę *Centre for Reviews and Dissemination*. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianych technologii medycznych oraz analizowanego wskazania.

Technologie medyczne zostały określone następującymi terminami:

- sunitinib or sunitynib or pha2909040ad or "su 11248" or "pha 2909040ad" or "su 011248" or su011248 or su11248 or "su 10398" or su10398 or su010398 or "su 010398" or "suo 11248" or suo11248 or SU-11248 or SU-011248;
- *irinotekan* or *irinotecan* or "cpt 11" or *cpt11* or *Irrinotecan*;
- *capecitabine* or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or *ro091978*;
- everolimus or afinitor or affinitor or "nvp rad 001" or "nvp rad001" or "SDZ RAD" or "SDZ-RAD" or "RAD 001" or RAD001.

Natomiast problem zdrowotny określono: (*Neoplasm\* or Tumor\* or tumour\* or Neoplasia or Cancer\* or "neoplastic disease"*) AND "*pancrea\**".

Dodatkowo w trakcie selekcji pełnych tekstów publikacji, przeszukano ich referencje w celu odnalezienia innych publikacji, które mogłyby uzupełnić niniejszą analizę kliniczną. Ponadto włączono również publikacje wskazane przez jednego z ekspertów praktyki klinicznej, które dotyczą zastosowania kapecytabiny w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNEN).

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

- dla **ewerolimusu**: 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanych molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (*Zagouri 2013*). Włączono również 1 badanie pierwotne (I/II fazy), które opublikowano po dacie odcięcia powyższego przeglądu systematycznego. Badało ono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej: ewerolimus + cetuksymab + kapecytabina u chorych na zaawansowanego rak trzustki;
- dla **irynotekanu**: 3 metaanalizy wyników opublikowanych badań RCT, stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (data odcięcia wyszukiwania najnowszego

z nich to styczeń 2012) (Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010). Ponadto włączono 4 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do wykonanego przeglądu. Porównują one różne schematy chemioterapii, w której jednym ze stosowanych leków jest irynotekan (w tym schemat FOLFIRINOX) względem gemcytabiny w monoterapii w I linii leczenia nieoperacyjnego raka trzustki (Rocha Lima 2004, Stathopoulos 2006, Conroy 2011, Gourgou-Bourgade 2013). Uwzględniono również 3 badania w których irynotekan był podawany w II linii leczenia zaawansowanego raka trzustki (w 2 z nich irynotekan był stosowany w monoterapii: Takahara 2013, Yi 2009, zaś w 1 w schemacie FOLFIRINOX: Lee 2013). Nie odnaleziono badań w których irynotekan byłby stosowany (w monoterapii lub skojarzeniu) w leczeniu chorych na pNEN;

- dla **kapecytabiny**: 3 metaanalizy wyników opublikowanych badań RCT, stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (data odcięcia wyszukiwania najnowszego z nich to styczeń 2012) (Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010). Ponadto włączono 4 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w których kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (głównie gemcytabiną) w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (Cunningham 2009, Herrmann 2007, Bernhard 2008, Boeck 2008). Włączono również 2 badania, w których kapecytabina w skojarzeniu z innymi lekami, była stosowana w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (Berk 2012, Katopodis 2011). Ponadto w AKL uwzględniono również 4 badania (Bajetta 2007, Strosberg 2011, Fine 2013, Saif 2013), w których kapecytabina była stosowana w leczeniu pNEN (były to publikacje wskazane przez jednego z ekspertów klinicznych, zaś 3 z nich zostały również zidentyfikowane w trakcie wykonanego przeglądu literatury). Opiszono również publikację Basu 2010 oraz Oberstein 2012, które były niesystematycznymi przeglądami dostępnych badań klinicznych, odnoszących się do terapii NEN (w tym pNEN);
- dla **sunitynibu**: 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanej molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (Zagouri 2013) oraz ponadto 1 badanie randomizowane II fazy, które badało skuteczność i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej sunitynibem względem braku dalszego leczenia u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki (Reni 2013). Ponadto opisano również, przedstawione w publikacji Sarris 2013, wyniki badania Richly 2013, które zostały zaprezentowane na corocznym spotkaniu ASCO, które odbyło się w 2013 r. Dotyczą one zastosowania terapii skojarzonej: gemcytabina + sunitynib vs gemcytabina w monoterapii, jako I linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki.

#### Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania ewerolimusu oraz sunitynibu w leczeniu raków gruczolowych trzustki, jak również dla terapii IRI lub CAP w innych niż I linia leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki;
- brak przeglądów systematycznych, z lub bez metaanalizy wyników, w których odnoszono by się do zastosowanie CAP, czy IRI w leczeniu pNEN;
- brak porównawczych badań RCT (III i II fazy) dla CAP, stosowanej w leczeniu pNEN;
- w odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10, zaś wyniki były raportowane łącznie, nie uwzględniając umiejscowienia guza. Ze względu na powyższe nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;
- jedno z odnalezionych dla irynotekanu badań porównującego jego stosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną vs. monoterapią gemcytabiną zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych w nim wyników i wysnutych na ich podstawie wniosków. Podobne ograniczenie tyczy się większości pozostałych badań (II fazy, jednoramiennych, retrospektywnych);
- w 2 badaniach (Strosberg 2011, Fine 2013), włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CAP w pNEN, kwalifikowano chorych z guzem neuroendokrynnym – niezależnie od jego umiejscowienia (pNEN stanowiły w nich mniej niż 41%), zaś wyniki były raportowane łącznie – w związku z czym uzyskane w tychże badaniach wyniki dla mediany OS i PFS mają ograniczoną wiarygodność zewnętrzną;
- w badaniu Takahara 2013 IRI w monoterapii był podawany jako co najmniej II linia leczenia, zaś dla większości chorych była to III i wyższe linia leczenia (64%).

### Ograniczenia analizy:

- Wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania nowotworów złośliwych trzustki, zgodnych z kodami ICD-10 uzależnionymi od ocenianego leku: ewerolimus (Afinitor): C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9, irynotekan: C25.0, C25.2, kapecytabina w C25.1 oraz sunitynib: C25.9. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionych kodów ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii. Należy zauważyć, iż w większości z odnalezionych publikacji nie doprecyzowano lokalizacji nowotworu do części trzustki, w której/których rozwinął się nowotwór, a jeżeli nawet taka informacja została zawarta w charakterystyce populacji to wyniki były podawane łącznie (niezależnie od lokalizacji guza). Ponadto należy podkreślić, iż z uwagi na niespecyficzność rozpoznania określonego kodem ICD-10 oraz w świetle treści, otrzymanych od ekspertów stanowisk, zdecydowano się poszerzyć analizę, wykonaną dla irynotekanu i kapecytabiny, o populację chorych na nowotwory neuroendokryne trzustki (pNEN) – pomimo faktu, iż to rozpoznanie jest przypisane do innego, niż będące przedmiotem tego raportu, zgodnie ze zleceniem MZ, kodu ICD-10 (C25.4). Z uwagi na powyższe do wyniku przedstawionej analizy klinicznej dotyczą ogólnie nowotworów trzustki (zarówno gruczolakoraków jak i nowotworów neuroendokrynych), bez podziału na umiejscowienie tych nowotworów w trzustce;
- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim, opublikowane w okresie ostatnich 5 lat. Ponadto pierwotnie ograniczono również wyszukiwanie ze względu na typ badania do przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz oraz badań RCT, III fazy. Badania o niższej wiarygodności były włączane w przypadku nie zidentyfikowania powyższych typów publikacji.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji przez 1 osobę, bez krzyżowej weryfikacji z przeglądem wykonanym przez 2 analityka. Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.

### Podsumowanie skuteczności klinicznej

#### Rak gruczolowy trzustki:

- **Ewerolimus (EVE):** zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego *Zagouri 2013* **oceniana substancja czynna (EVE) w monoterapii wykazała minimalną aktywność, przy zastosowaniu jej u chorych na przerzutowego raka trzustki jako II linia leczenia, zaś w skojarzeniu z erlotynibem nie wykazała żadnej skuteczności** w tej populacji (na podstawie 2 badań nRCT II fazy, do których łącznie włączono 49 chorych). Ponadto we włączonym badaniu nieporównawczym II fazy (*Kordes 2013*), w którym EVE był podawany, w skojarzeniu z kapecytabiną oraz cetuksymabem, chorym na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (u 71% chorych była to I linia leczenia, u pozostałych dalsze linie terapii). **Mediana OS wniosła 5,0 mies. (CI: 4,1; 5,9), zaś 1 roczne przeżycie osiągnęło 12,9% chorych.** Nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla mediany OS oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli 1-roczny OS dla podgrup pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz linii leczenia (odpowiednio:  $p=0,547$ ,  $p=0,603$ ). W badaniu tym u **2 (6,5%) chorych wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie**, zaś u **5 (16,1%) pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby**. Jednakże u **ponad połowy chorych (54,8%) stwierdzono progresję choroby**. W opinii autorów tej publikacji **z uwagi na niską skuteczność oraz profil bezpieczeństwa powyższy schemat nie może być rekomendowany do stosowania w badanej populacji**.
- **Irynotekan (IRI):**
  - **I linia leczenia:** na podstawie odnalezionych metaanaliz badań RCT (*Ciliberto 2013*, *Hu 2011*, *Xie 2010*), porównujących skuteczność i bezpieczeństwo **gemcytabiny w skojarzeniu z irynotekaniem względem monoterapii GEM**, stosowanych w I linii leczenia chorych na miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, **wykazano iż brak jest znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do OS oraz odsetka odpowiedzi na leczenie (RR):** w metaanalizie *Ciliberto 2013* dla porównania GEMIRI vs. GEM otrzymano następujące wyniki: dla OS – HR=1,01 (95%CI: 0,83; 1,22),  $p=0,687$ , zaś dla RR – OR=0,40 (95%CI: 0,14; 1,11),  $p=0,143$ . Natomiast w metaanalizie *Xie 2010* wykazała również **brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla tego porównania dla 6-mies. OS jak również 1 rocznego OS** [wartości RR wynosiły odpowiednio: 1,03 (95%CI: 0,86; 1,22,  $p=0,77$ ) oraz 1,00 (95%CI: 0,91; 1,10,  $p=0,97$ )]. Ponadto odnaleziono również badanie ACCORD 11 (2 publikacje: *Conroy 2011* oraz *Gourgou-Bourgade 2013*), w którym również IRI (w schemacie FOLFIRINOX) był

stosowany w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki. Wykazano w nim, iż: **stosowanie IRI w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie: dłuższego przeżycia całkowitego** [mediana OS wyniosła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a HR= 0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), p<0,001], **dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** [mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., a HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), p<0,001]; **większego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie** [odpowiednio ORR: 31,6% vs. 9,4%, p<0,001]; oraz **wyższego odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę przebiegu choroby** [70,2% vs. 50,9%, p<0,001]. Ponadto w publikacji *Gourgou-Bourgade 2013*, w którym przedstawiono dane dotyczące jakości życia chorych włączonych do badania ACCORD 11. Wykazano w nim **istotną statystycznie poprawę ogólnego stanu zdrowia** (ang. *global health status*, GHS; p<0,001) **w grupie chorych, leczonych schematem FOLFIRINOX. Ponadto w obu grupach wykazano znamienne statystycznie poprawę funkcjonowania emocjonalnego (p<0,001)** w zakresie: zmniejszenia bólu, bezsenności, braku łaknienia, zaparć. W grupie chorych, **otrzymujących terapię FOLFIRINOX, wykazano znamienne wzrost w nasileniu biegunki w ciągu pierwszych 2 mies. leczenia.** Jednakże dla tej grupy pacjentów, **względem grupy chorych, przyjmujących GEM w monoterapii, zaobserwowano istotnie dłuższy czas do ostatecznego pogorszenia w GHS, funkcjonowaniu fizycznym, pełnieniu ról społecznych, funkcji poznawczej oraz społecznej**, a także domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30, dotyczących 6 objawów: zmęczenia, nudności/wymiotów, bólu, duszności, braku apetytu oraz zaparć.

- o **II linia leczenia:** odnaleziono 3 badania jednoramienne, w których IRI był stosowany w monoterapii (*Takahara 2013, Yi 2009*) lub w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX (*Lee 2013*) w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki. W badaniu *Takahara 2013*, w którym IRI był II linią leczenia dla 36%, zaś dla pozostałych chorych co najmniej III linią terapii, mediana OS wyniosła 5,3 mies. (95%CI: 4,5; 6,8), natomiast mediana TTP (czasu do progresji guza): 2,9 (95%CI: 1,8; 3,5). Wartości median OS i TTP otrzymane dla chorych, którzy otrzymywali IRI jako II linię leczenia były większe odpowiednio o: 0,4 mies. i 0,3 mies., zaś u pozostałych pacjentów były one krótsze o kolejno: 0,5 mies. i 0,7 mies. Częściową odpowiedź (PR) uzyskało 2 (3,6%) chorych zaś stabilizację choroby (SD) stwierdzono u 23 (46,3%) chorych. Na podstawie otrzymanych wyników **autorzy stwierdzili, iż ratunkowa chemioterapia z zastosowaniem irynotekanu w monoterapii wykazuje umiarkowaną skuteczność w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem trzustki, opornym na leczenie gemcytabiną oraz S-1.** Również autorzy badania *Yi 2009*, stwierdzili, iż **monoterapia IRI wykazuje marginalną skuteczność w leczeniu tych chorych** (mediana OS i PFS wyniosła w tym badaniu, odpowiednio: 6,6 (95%CI: 5,8;7,4) i 2,0 (95%CI: 0,7; 3,3), zaś PR wystąpiła u 3 (9%) pacjentów, a SD u 39% chorych). Autorzy badania *Lee 2013* stwierdzili również, iż **stosowanie schematu FOLFIRINOX w II linii leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki wykazuje niewielką aktywność kliniczną.** W badaniu tym mediana OS i PFS wyniosła, kolejno: 8,4 mies. (95%CI: 6,5; 10,3) oraz 2,8 mies. (95%CI: 1,5; 4,1), zaś u jednego chorego stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 4 odpowiedź częściową. Ponadto u 5 (27,8%) pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby, jednakże u 8 (44,4%) pozostałych nastąpiła jej progresja.

- **Kapecytabina (CAP):**

- o **I linia leczenia:** na podstawie odnalezionych metaanaliz badań RCT (*Ciliberto 2013, Hu 2011, Xie 2010*), porównujących skuteczność i bezpieczeństwo **gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną względem monoterapii GEM**, stosowanych w I linii leczenia chorych na miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, **wykazano, iż zastosowania gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną względem monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści w przeżyciu całkowitym oraz ORR.** Metaanaliza *Xie 2010* wykazała bowiem **istotnie statystycznie większą poprawę 6 mies. OS w grupie chorych, leczonych CAPGEM względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM** [RR= 0,85 (95%CI: 0,73; 0,99, p=0,04)], zaś dla 1-rocznego OS nie osiągnięto znamiennej statystycznej [RR=0,94 (95%CI: 0,87; 1,02), p=0,14]. Ponadto w badaniu *Cunningham 2009*, wykonano metaanalizę, która również wykazała: **znamienne statystycznie dłuższy OS, na korzyść CAPGEM względem GEM** [HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), p=0,02]. Ponadto odnaleziono również trójramienne badanie *Boeck 2008*, w którym CAP była stosowana w 2 ramionach: CAPOX i CAPGEM, zaś w trzecim z ramion podawano mGEMOX. Autorzy tegoż badania stwierdzili, iż wszystkie badane schematy charakteryzują się podobną kliniczną efektywnością w leczeniu zaawansowanego raka trzustki.
- o **II linia leczenia:** Opisano wyniki 2 badań: badanie nRCT retrospektywnego porównującego podawanie kapecytabiny – w schemacie XELOX względem schematu FOLFOX-4 (*Berk 2012*) oraz 1-ramienne, w którym chorym podawano CTH w schemacie: CAPDOC (*Katopodis 2011*). W badaniu

*Berk 2012* dłuższą medianę OS zaobserwowano dla chorych, leczonych FOLFOX-4 względem XELOX [25 tyg. (95%CI: 11,9; 38,1) vs. 21 tyg. (95%CI: 16,9; 25,1)], zaś mediana PFS była jednakowa w obu grupach. PR stwierdzono u odpowiednio: 8 (17%) i 7 (18%) chorych, zaś SD: 12 (26%) i 16 (41%) pacjentów. W opinii autorów badania schemat chemioterapii XELOX i FOLFOX-4 wykazują zbliżoną skuteczność w leczeniu przerzutowego raka trzustki w II linii leczenia. Natomiast w badaniu *Katopodis 2011*, autorzy badania stwierdzili, iż **skojarzenie DOC z CAP może umożliwić dobrą kontrolę choroby, co wiąże się z poprawą jakości życia u badanych chorych** [mediana OS oraz PFS wynosi odpowiednio: 6,3 mies. (95%CI: 3,38; 9,23) oraz 2,4 mies. (95%CI: 1,6; 3,13)].

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

#### Nowotwór neuroendokryny trzustki:

- **Kapecytabina (CAP):** Odnalezione 4 badania jednoramienne wykazały, iż stosowanie CAP (w schematach XELOX i CAPTEM) w leczeniu przerzutowego pNEN, wiązało się z: uzyskaniem **mediany OS wynoszącej 32 mies. (zakres:1-44+) oraz mediany TTP równej 18 mies. (zakres: 1-43) [Bajetta 2007 – CAP stosowana w schemacie XELOX]**. Analiza w podgrupach (w podziale na nowotwory o niski i wysokim stopniu złośliwości) wykazała, iż **lepsze przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, osiągnęli chorzy z rakiem o niskim stopniu złośliwości** (do którego zalicza się wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny) [mediana OS: 40 mies. (zakres: 3-40+) i 5 mies. (zakres: 1-44+), a mediana TTP: 20 mies. (zakres:3-40) i 4 mies. (zakres: 1-43)]. W badaniu tym **nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, a w podgrupie chorych na pNET (n=11) o niskim stopniu złośliwości 3 (27%) chorych osiągnęło PR, zaś 5 (45%) pacjentów miało SD.** Natomiast w trzech badaniach, w których kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z temozolomidem (CAPTEM), podano, iż **mediana OS wyniosła: 83 mies. (zakres:18,5-140) (badanie *Fine 2013*), zaś 2-letnie OS osiągnęło 92% (95%CI: 72; 98) chorych z badania *Strosberg 2011*.** Mediana PFS w tych badaniach wynosiła od: 12 do 18 mies. W badaniu *Strosberg 2011* u żadnego z chorych na pNET nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, zaś częściową odpowiedź zaobserwowano u 70% chorych, a stabilizację choroby u 27% pacjentów.
- **Irynotekan (IRI):** nie odnaleziono żadnych badań, które badały by zastosowane IRI w monoterapii lub jakimkolwiek schemacie CTH w powyższej populacji.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

##### **Ewerolimus (EVE)**

Zgodnie z *ChPL Afinitor* najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty [ADR napisane kursywą były również najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4]. Natomiast po wprowadzeniu tego produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące ADR, związane z przyjmowaniem EVE: ciężkie przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu; przypadki niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem oraz braku miesiączki (wtórny brak miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

Natomiast we włączonym do AKL jednoramiennym badaniu *Kordes 2013* (II fazy) najczęściej występującymi objawami toksyczności w 3/4 stopniu nasilenia były: hiperglikemia (26%), wysypka (19%), zapalenie błony śluzowej (13%) oraz zmęczenie (13%). Natomiast w przypadku toksyczności ogółem, niezależnie od stopnia ciężkości najczęściej, najczęściej raportowano: wysypkę (77%), zapalenie błony śluzowej oraz niedokrwistość (45%), jak również zmęczenie.

### **Irynotekan (IRI)**

Na podstawie *ChPL Campto* najczęściej występującymi ADR są: przemijające łysienie, nudności i wymioty, przemijający wzrost (stopnia 1. i 2.) aktywności aminotransferaz (AIAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej lub wzrost stężenia bilirubiny w surowicy, ciężka biegunka oraz neutropenia.

Poniżej wypunktowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AE), raportowane w badaniach klinicznych, włączonych do AKL dla irynotekanu (w podziale na linię i schemat leczenia):

- **I linia leczenia, IRI w schemacie FOLFIRINOX (vs. GEM):** w badaniu *Conroy 2011* wykazano: **znamiennie statystycznie częstsze występowanie w grupie FOLFIRINOX vs. GEM AEs w 3/4 stopniu ciężkości**, takich jak: **neutropenia (45,7% vs. 21,0%), gorączka neutropeniczna (5,4% vs. 1,2%) oraz trombocytopenia (9,1% vs. 3,6%), jak również biegunka (12,7% vs. 1,8%) oraz neuropatia czuciowa (9,0% vs. brak AE)**. Natomiast w grupie GEM znacząco częściej raportowano przypadki podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT): 7,3% vs. 20,8%.
- **I linia leczenia, IRI w schemacie GEMIRI (vs. GEM):** w badaniu *Rocha Lima 2004* wykazano: zbliżony odsetek występowania dla najczęściej raportowanych ADR, takich jak: **nudności (67% vs. 65%), zmęczenie (56% vs. 60%) oraz wymioty (54% vs. 53%)**. Biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem schematu GEMIRI (wystąpiła u 62% chorych w tej grupie) w porównaniu do grupy leczonej schematem GEM (u 31% chorych) a raportowane działania były w stopniu cięższym niż w grupie GEM. Wszystkie obserwowane hematologiczne działania niepożądane występowały częściej w grupie chorych leczonych GEMIRI względem grupy GEM (neutropenia: 37,6% vs. 32,0, leukopenia: 26,0% vs. 14,8%, małopłytkowość: 19,7% vs. 14,2%, niedokrwistość: 16,2% vs. 13,0%, gorączka neutropeniczna: 3,5% vs. 0%). Również w badaniu *Stathopoulos 2006* neutropenia w 3 i 4 stopniu nasilenia występowała częściej w grupie GEMIRI vs. GEM (26,7% vs. 15,7%). **Ponadto w grupie GEMIRI względem grupy GEM istotnie statystycznie częściej raportowano trombocytopenię w 3 i 4 stopniu ciężkości (odpowiednio 5,0% vs. 0,0%, p=0,028)**. Natomiast obserwowana toksyczność niehematologiczna była łagodna i występowała u mniej 5% chorych w każdym z badanych ramion badania.
- **II linia leczenia, IRI w monoterapii (badanie 1-ramienne):** w badaniu *Takahara 2013* najczęściej występującym AE w 3-4 stopniu nasilenia była neutropenia (28,6%), leukopenia (19,6%), anemia (12,5%) oraz brak apetytu (10,7%). U żadnego z chorych nie wystąpiła gorączka neutropeniczna lub zgon z powodu toksyczności podawanego leczenia. Również w badaniu *Yi 2009* jednym z najczęściej raportowanych AE był brak apetytu (60,6%, w tym 9% w 3-4 stopniu). Innymi najczęstszymi AEs były: nudności i wymioty (63,6%) oraz biegunka (36,4%). Zaobserwowano także neutropenię w 3-4 stopniu nasilenia (6%).
- **II linia leczenia, IRI w schemacie FOLFIRINOX (badanie 1-ramienne):** W badaniu *Lee 2013* najczęściej raportowanymi AE w dowolnym stopniu nasilenia były neutropenia i nudności, zaś u 38,9% chorych te AE wystąpiły w 3-4 stopniu nasilenia. Innymi najczęściej obserwowanymi AE w 3-4 stopniu nasilenia były: brak łaknienia (22,2%), wymioty (16,7%) oraz małopłytkowość (16,7%). Ponadto u 2 chorych wystąpiła gorączka neutropeniczna oraz niedokrwistość w 3-4 stopniu nasilenia.

### **Kapecytabina (CAP):**

Zgodnie z *ChPL Xeloda* **najczęściej raportowanymi** działaniami niepożądanymi są: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwy), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość. Ponadto **po wprowadzeniu do obrotu** zgłaszano przypadki: zaburzeń oka, zaburzeń serca, skurczu naczyń; zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (niewydolności wątroby, cholestatycznego zapalenia wątroby); zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka – bardzo rzadko obserwowane), zaburzeń nerek i dróg moczowych (ostra niewydolność nerek).

Poniżej wypunktowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AE), raportowane w badaniach klinicznych, włączonych do AKL dla kapecytabiny (w podziale na wskazanie, linię i schemat leczenia):



- **Rak gruczołowy trzustki, I linia leczenia, CAP w schemacie CAPGEM (oraz CAPOX):** na podstawie badań *Cunningham 2009* oraz *Herrmann 2007*: wykazano iż w grupie **CAPGEM (względem grupy chorych leczonych GEM)** zaobserwowano więcej przypadków neutropenii, co nie wiązało się jednak z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (ang. *Hand-foot syndrome*, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości. Natomiast w trójramiennym badaniu RCT *Boeck 2008*, porównującym zastosowanie 3 schematów CTH (**CAPOX**, **CAPGEM**, mGEMOX) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki wykazano, iż hematologiczne objawy toksyczności w 3/4 stopniu obserwowano częściej w 2 ramionach badania, w których stosowano CTH zawierającą GEM (przewaga schematu CAPOX względem pozostałych była istotna statystycznie), natomiast toksyczność niehematologiczna w 3/4 stopniu nasilenia wystąpiła u mniej niż 15% pacjentów w każdej z grup. Neuropatia obwodowa występowała częściej w grupie chorych leczonych schematami zawierającymi oksaliplatynę (CAPOX i mGEMOX).
- **Rak gruczołowy trzustki, II linia leczenia, CAP w schemacie XELOX (vs. FOLFOX-4):** w badaniu *Berk 2012*, wykazano, iż 2 badane schematy CTH (XELOX i FOLFOX-4) charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w 3-4 stopniu nasilenia w grupie chorych leczonych schematem XELOX była neutropenia (22%), zaś w grupie FOLFOX-4 – małopłytkowość (10%).
- **Rak gruczołowy trzustki, II linia leczenia, CAP w schemacie CAPDOC (badanie 1-ramienne):** zgodnie z wynikami badania *Katopodis 2011*, leczenie schematem CAPDOC wiązało się z występowaniem: niedokrwistości (83,9%), zmęczenia (45,2%), neutropenii (38,7%) oraz małopłytkowości (29,0%) i biegunki (22,6%). Ponadto u 32,2% chorych wystąpiła neutropenia w 3-4 stopniu, zaś u jednego chorego wystąpiła gorączka neutropeniczna. Większość z obserwowanych niehematologicznych AE miała łagodne nasilenie.
- **NEN (w tym pNEN), I linia CTH, CAP w schemacie XELOX:** w badaniu *Bajetta 2007* najczęściej występowały następujące AEs w I-II stopniu nasilenia (na 40 chorych): nudności i wymioty (12,5%), astenia (12,5%), parestezje (12,5%), małopłytkowość (10%), zespół ręka-stopa (5%), zapalenie błony śluzowej (5%). Ponadto u 7,5% chorych zaobserwowano astenię w III stopniu nasilenia oraz zaraportowano 1 przypadek biegunki w IV stopniu ciężkości.
- **pNEN, I linia leczenia CTH, CAP w schemacie CAPTEM:** we włączonych badaniach najczęściej obserwowano:
  - badanie *Strosberg 2011* (N=30):
    - AE w 1-2 stopniu ciężkości: małopłytkowość (23,3%), zespół ręka-stopa (23,3%), nudności (16,7%), anemia (10,0%);
    - AE w 3-4 stopniu ciężkości: anemia, małopłytkowość, zmęczenie i podwyższony poziom AST (3,0%);
  - Badanie *Fine 2013* (N=18):
    - AE w 1-2 stopniu ciężkości: limfopenia (50%), neutropenia (44%), zespół ręka-stopa w 2 stopniu (5,5%);
    - AE w 3-4 stopniu ciężkości: małopłytkowość w 3 stopniu (11%), brak AE w 4 stopniu;
  - Badanie *Saif 2013* (N=7):
    - AE w 1-2 stopniu ciężkości: neutropenia, zmęczenie, zespół ręka stopa.
    - AE w 3-4 stopniu ciężkości: małopłytkowość w 3 stopniu oraz zmęczenie w 3 stopniu po 1 przypadku, brak AE w 4 stopniu.

### **Sunitynib (SUN)**

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

Na podstawie wyników badania *Reni 2013*, które porównywało chorych zrandomizowanych do grupy leczonej SUN względem grupy pacjentów poddanej jedynie obserwacji, wykazano, iż najczęściej występującymi objawami toksyczności (w dowolnym stopniu nasilenia) są: małopłytkowość, zapalenia jamy ustnej, biegunka, zmęczenie (po 27%), zespół ręka-stopa (23%), neutropenia (19%) oraz wymioty (15%),

zaś w 3-4 stopniu ciężkości były: małopłytkowość, neutropenia oraz zespół ręka-stopa (12%) oraz biegunka (8%).

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

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

Nie odnaleziono również żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu czy też sunitynibu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych odpowiednio kodami ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 i C25.9 oraz C25.9, zgodnymi ze zleceniem Ministra Zdrowia. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania tych substancji czynnych w ich wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. Poniżej przedstawiono podsumowanie treści odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej (zarówno w leczeniu raków gruczołowych trzustki jak również pNET).

**Ewerolimus oraz sunitynib są zalecane, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących). Natomiast irynotekan stosowany w schemacie chemioterapii: FOLFIRINOX jest rekomendowany, przez wszystkie odnalezione wytyczne, do stosowania u chorych na miejscowo zaawansowanego, bądź przerzutowego raka trzustki. Należy podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi ESMO-ESDO z 2012 r. schemat FOLFIRINOX może być stosowany u chorych  $\leq 75$  r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1 w skali ECOG) oraz poziomem bilirubiny  $\leq 1,5$  GGN (górną granicę normy). W odniesieniu do kapecytabiny odnaleziono zaś zarówno: jedną pozytywną rekomendację kliniczną (NCCN 2014), dotyczącą jej stosowania (w skojarzeniu z gemcytabiną lub monoterapii) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki oraz jedną pozytywną rekomendację (wydaną także przez NCCC w 2014 r.), wymieniającą kapecytabinę (w skojarzeniu z oksaliplatyną lub temozolomidem), jako jeden ze schematów chemioterapii cytotoksycznej, zalecanych do stosowania w terapii miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego i/lub przerzutowego guza neuroendokrynnego trzustki. Jednakże należy podkreślić, iż dla pierwszego ze wskazań inne odnalezione wytyczne (ESMO-ESDO 2012 oraz PUO 2013) podkreślają brak jednoznacznych dowodów, które dowodziłyby skuteczności terapii skojarzonej GEM z CAP. W związku z czym wytyczne ESMO-ESDO nie rekomendują stosowania tego schematu u chorych na przerzutowego raka trzustki. Natomiast w odniesieniu do drugiego wskazania warty zaznaczenia jest fakt, iż rekomendacja NCCN została wydana w oparciu o wyniki badań o niskiej wiarygodności (prospektywnych serii przypadków dotyczących niewielkiej liczby chorych, bądź otwartego, nie porównawczego badania II fazy).**

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

Ewerolimus (Afinitor), irinotekan, kapecytabina oraz sunitynib są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii lub w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r.)<sup>7</sup>

W ramach programów lekowych ze środków publicznych finansowane są:

<sup>7</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=42> (11.03.2014)

- kapecytabina w programie lekowym (kategoria - B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) „Leczenie raka piersi (C50)”
- ewerolimus (Afinitor) w programach lekowych: „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”
- sunitynib w programach lekowych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”;
- „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Irynotekan jest refundowany ze środków publicznych w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii (w kategorii C), zakres rozpoznań wg ICD-10 dla irynotekanu dotyczy ogólnie nowotworów układu pokarmowego, nowotworów układu oddechowego, nowotworów autonomicznego układu nerwowego oraz nowotworów kości i tkanki łącznej<sup>8</sup>. Kapecytabina poza refundacją w ramach programu lekowego, finansowana jest także w ramach

chemioterapii (w kategorii C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), zakres rozpoznań wg ICD-10 dotyczy nowotworów żołądka, nowotworów jelita grubego oraz nowotworów sutka.

Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

---

<sup>8</sup> Szczegółowe zestawienie finansowanych ze środków publicznych rozpoznań wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 dla każdej z ocenianych substancji zostało przedstawione w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

## 8. Piśmiennictwo

- Bajetta 2007** Emilio Bajetta · Laura Catena · Giuseppe Procopio · Sara De Dosso Ettore Bichisao · Leonardo Ferrari · Antonia Martinetti · Marco Platania Elena Verzoni · Barbara Formisano · Roberto Bajetta: Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours?; *Cancer Chemother Pharmacol* (2007) 59:637–642
- Basu 2010** Bristi Basu, Bhawna Sirohi and Pippa Corrie: Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin: *Endocrine-Related Cancer* (2010) 17 R75–R90
- Berk 2012** Veli Berk<sup>1</sup>, Nuriye Ozdemir<sup>2</sup>, Metin Ozkan<sup>1</sup>, Sercan Aksoy<sup>2</sup>, Nedim Turan<sup>3</sup>, Ali Inal<sup>4</sup>, Ozan Balakan<sup>5</sup>, Nurgul Yasar<sup>6</sup>, Olcun Umit Unal<sup>7</sup>, Mustafa Benekli<sup>3</sup>, Ayse Durnali<sup>8</sup>, Dilsen Colak<sup>9</sup> and Ozlem Uysal Sonmez: XELOX vs. FOLFOX4 as Second Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer; *Hepato-Gastroenterology* 2012; 59:2635-2639
- Bernhard 2008** Ju`rg Bernhard, Daniel Dietrich, Werner Scheithauer, Daniela Gerber, Gyo`rgy Bodoky, Thomas Ruhstaller, Bengt Glimelius, Emilio Bajetta, Johannes Schu`ller, Piercarlo Saletti, Jean Bauer, Arie Figer, Bernhard C. Pestalozzi, Claus-Henning Ko`hne, Walter Mingrone, Salomon M. Stemmer, Karin Ta`mas, Gabriela V. Kornek, Dieter Koeberle, and Richard Herrmann: Clinical Benefit and Quality of Life in Patients With Advanced Pancreatic Cancer Receiving Gemcitabine Plus Capecitabine Versus Gemcitabine Alone: A Randomized Multicenter Phase III Clinical Trial—SAKK 44/00—CECOG/ PAN.1.3.001; *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 26(22); 1 sierpnia 2008
- Boeck 2008** S. Boeck<sup>1</sup>, T. Hoehler<sup>2</sup>, G. Seipelt<sup>3</sup>, R. Mahlberg<sup>4</sup>, A. Wein<sup>5</sup>, A. Hochhaus<sup>6</sup>, H.-P. Boeck<sup>7</sup>, B. Schmid<sup>8</sup>, E. Kettner<sup>9</sup>, M. Stauch<sup>10</sup>, F. Lordick<sup>11</sup>, Y. Ko<sup>12</sup>, M. Geissler<sup>13</sup>, K. Schoppmeyer<sup>14</sup>, G. Kojouharoff<sup>15</sup>, A. Golf<sup>16</sup>, S. Neugebauer<sup>17</sup> & V. Heinemann<sup>1</sup>: Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer; *Annals of Oncology* 19: 340–347, 2008
- ChPL 5-Fluorouracil–Ebewe** ChPL 5-Fluorouracil–Ebewe, <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (data dostępu: 13.02.2014)
- ChPL Afinitor** ChPL Afinitor (ostatnia aktualizacja ChPL: 03.01.2014 r.), [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=) (data dostępu: 13.02.2014 r.)
- ChPL Campto** ChPL Campto; <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (data dostępu: 13.02.2014 r.)
- ChPL Gemzar** ChPL Gemzar (data ostatniej zmiany ChPL: 06.2013 r.), <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (data dostępu: 13.02.2014)
- ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA** ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA (data ostatniej zmiany ChPL: 17.05.2010 r.), <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (data dostępu: 13.02.2014)
- ChPL Sutent** ChPL Sutent (ostatnia aktualizacja ChPL: 22.07.2013 r.), [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=) (data dostępu: 13.02.2014 r.)
- ChPL Xeloda** ChPL Xeloda (ostatnia aktualizacja ChPL: 22.07.2013 r.) [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000316/WC50005815\\_1.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000316/WC50005815_1.pdf)
- Ciliberto 2013** Domenico Ciliberto, Cirino Botta, Pierpaolo Correale, Marco Rossi, Michele Caraglia, Pierfrancesco Tassone, Pierosandro Tagliaferri: Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials; *European Journal of Cancer* (2013) 49, 593– 603
- Conroy 2011** Conroy et al: FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer; *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
- Cunningham 2009** David Cunningham, Ian Chau, Deborah D. Stocken, Juan W. Valle, David Smith, William Steward, Peter G. Harper, Janet Dunn, Catrin Tudur-Smith, Julia West, Stephen Falk, Adrian Crellin, Fawzi Adab, Joyce Thompson, Pauline Leonard, Joe Ostrowski, Martin Eatock, Werner Scheithauer, Richard Herrmann, and John P. Neoptolemo: Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer; *J Clin Oncol* 27(33):5513-5518
- ENTES 2012** Massimo Falconi, Dettlef Klaus Bartsch, Barbro Eriksson, Gnter Klppel, Jos M. Lopes, Juan M. O'Connor, Ramn Salazar, Babs G. Taal, Marie Pierre Vullierme, Dermot O'Toole: ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors; *Neuroendocrinology* 2012;95:120–134
- ESMO 2012** K. berg, U. Knigge, D. Kwekkeboom & A. Perren on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012
- ESMO ESDO 2012** T. Seufferlein<sup>1</sup>, J.B. Bachet<sup>2</sup>, E. Van Cutsem<sup>3</sup> & P. Rougier<sup>4</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*: Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii33–vii40, 2012
- Fine 2013** Robert L. Fine · Anthony P. Gulati · Benjamin A. Krantz · Rebecca A. Moss · Stephen Schreiberman Dawn A. Tsushima · Kelley B. Mowatt · Richard D. Dinnen · Yuehua Mao · Peter D. Stevens · Beth Schrope John Allendorf · James A. Lee · William H. Sherman · John A. Chabot: Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience; *Cancer Chemother Pharmacol* (2013) 71:663–670
- Gourgou-Bourgade 2013** Sophie Gourgou-Bourgade, Caroline Bascoul-Mollevis, Francoise Desseigne, Marc Ychou, Olivier Bouche`, Rosine Guimbaud, Yves Be`couarn, Antoine Adenis, Jean-Luc Raoul, Vale`rie Boige, Jocelyne Be`rille, and Thierry Conroy: Impact of FOLFIRINOX Compared With Gemcitabine on Quality of Life in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: Results From the PRODIGE 4/ACCORD 11 Randomized Trial; *J Clin Oncol* 31:23-29

- Herrmann 2007** Richard Herrmann, György Bodoky, Thomas Ruhstaller, Bengt Glimelius, Emilio Bajetta, Johannes Schüller, Piercarlo Saletti, Jean Bauer, Arie Figier, Bernhard Pestalozzi, Claus-Henning Köhne, Walter Mingrone, Salomon M. Stemmer, Karin Tammas, Gabriela V. Kornek, Dieter Koeberle, Susanne Cina, Jürg Bernhard, Daniel Dietrich, and Werner Scheithauer: Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group; *J Clin Oncol* 25(16):2212-2217.
- Hu 2011** Jing Hu, Gang Zhao, Hong-Xia Wang, Lei Tang, Ying-Chun Xu, Yue Ma, Feng-Chun Zhang: A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma, *Journal of Hematology & Oncology* 2011, 4:11
- Hubalewska-Dydejczyk 2011** Hubalewska-Dydejczyk A., Sowa-Staszczak A., Stefańska A.: Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym; *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 2: 49–57
- Katopodis 2011** Ourania Katopodis · Aris Polyzos · Nikolaos Kentepozidis · Stylianos Giassas, Maria Rovithi · Vasiliki Bozionelou, Kostas Kalbakis · Lambros Vamvakas, Dimitris Mavroudis · Vassili Georgoulas: Second-line chemotherapy with Capecitabine (Xeloda) and Docetaxel (Taxotere) in previously treated, unresectable adenocarcinoma of pancreas: the Wnal results of a phase II trial; *Cancer Chemother Pharmacol* (2011) 67:361–368
- Kordes 2013** Sil Kordes & Dick J. Richel & Heinz-Josef Klumpen Mariëtte J. Weterman & Arnoldus J. W. M. Stevens Johanna W. Wilink: A phase I/II, non-randomized, feasibility/safety and efficacy study of the combination of everolimus, cetuximab and capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer; *Invest New Drugs* (2013) 31:85–91
- Kulke 2010** Kulke M.K, Lowell B. Anthony, MD, David L. Bushnell, MD, Wouter W. de Herder, MD, PhD Stanley J. Goldsmith, MD, David S. Klimstra, MD, Stephen J. Marx, MD, Janice L. Pasiëka, Rodney F. Pommier, MD, James C. Yao, MD, and Robert T. Jensen: NANETS Treatment Guidelines Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas; *Pancreas* 2010;39: 735Y752)
- Lee 2013** Min Geun Lee, Sang Hyub Lee, Seung June Lee, Yoon Suk Lee, Jin-Hyeok Hwang, Ji Kon Ryu, Yong-Tae Kim, Dong Uk Kim, Sang Myung Woo: 5-Fluorouracil/Leucovorin Combined with Irinotecan and Oxaliplatin (FOLFIRINOX) as Second-Line Chemotherapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Who Have Progressed on Gemcitabine-Based Therapy; *Chemotherapy* 2013;59:273–279
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pancreatic Adenocarcinoma, v. 1.2014, NCCN.org
- NCCN 2014 (pNET)** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Neuroendocrine Tumors, v. 2.2014, NCCN.org
- NCI 2013** National Cancer Institute: Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®); <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional/page5/AllPages/Print>
- Oberstein 2012** Paul Eliezer Oberstein, Muhammad Wasif Saif: Update on Novel Therapies for Pancreatic Neuroendocrine Tumors Highlights from the “2012 ASCO Annual Meeting”. Chicago, IL, USA; May 31 - June 5, 2012: *JOP. J Pancreas* (Online) 2012 Jul 10; 13(4):372-375.
- Obwieszczenie MZ** OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r.w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.(DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r) <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=42> (data dostępu 11.03.2014)
- Ontario 2011** Hammad N, Cosby R, Biagi J, Mackenzie M; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The use of FOLFIRINOX as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma. Toronto (ON): *Cancer Care Ontario*; 2011 Jun 23. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-18.
- Ontario 2011** Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Use of gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. Biagi JJ, Tey R, reviewers. Toronto (ON): *Cancer Care Ontario*; 2011 Sep 15 [Archived 2010 Jul 12]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-10 Archived 2011.
- Ontario 2013** Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The treatment of locally advanced pancreatic cancer. Earle C, Tey R, reviewers. Toronto (ON): *Cancer Care Ontario*; 2011 Sep 15 [Endorsed 2010 Jul 29]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-7 Version 2.
- Ontario 2013** Jonker D, Bouttall E, Kamra J, Spithoff K; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Chemotherapy or radiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. Jonker, D, Ismaili N, reviewers. Toronto (ON): *Cancer Care Ontario*; 2007 Nov 1 [Endorsed 2013 June 12]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 2-23 Version 2
- PTAC 2012** Cancer Treatments Subcommittee of PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) Meeting held 5 October 2012; (minutes for web publishing) <http://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-catsop-subcommittee-minutes-2012-10-05.pdf> (data dostępu: 10.02.2014)
- PUO 2011** Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Via Medica, Gdańsk 2011
- PUO 2013** Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
- Reni 2013** Michele Reni, Stefano Cereda, Michele Milella, Anna Novarino, Alessandro Passardi, Andrea Mambrini, Giuseppe Di Lucca, Giuseppe Aprile, Carmen Belli, Marco Danova, Francesca Bergamo, Enrico Franceschi, Clara Fugazza, Domenica Ceraulo, Eugenio Villa: Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial; *European Journal of Cancer* (2013) 49, 3609–3615
- Rocha Lima 2004** Caio M. Rocha Lima, Mark R. Green, Robert Rotche, Wilson H. Miller Jr, G. Mark Jeffrey, Laura A. Cisar, Adele Morganti, Nicoletta Orlando, Gabriela Gruia, and Langdon L. Miller: Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate; *J Clin Oncol* 22(18):3776-3783.
- Saif 2013** Muhammad Wasif Saif, Kristin Kaley, Marianne Brennan, Marie Carmel Garcon, Gladys Rodriguez, Teresa Rodriguez: Retrospective Study of Capecitabine/Temozolomide (CAPTEM) Regimen in the Treatment of Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNETs) after Failing Previous Therapy; *JOP. J Pancreas* (Online)

2013 Sep 10; 14(5):498-501.

- Sarris 2013** Evangelos G Sarris, Kostas N Syrigos, Muhammad Wasif Saif; Novel Agents and Future Prospects in the Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma Highlights from the "2013 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; May 30 - June 4, 2013; JOP. J Pancreas (Online) 2013 July 10; 14(4):395-400.
- Stahopoulos 2006** GP Stathopoulos\*,1, K Syrigos1, G Aravantinos1, A Polyzos1, P Papakotoulas1, G Fountzilas1, A Potamianou1, N Ziras1, J Boukovinas1, J Varthalitis1, N Androulakis1, A Kotsakis1, G Samonis1 and V Georgoulas1; A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer; British Journal of Cancer (2006) 95, 587–592.
- Strosberg 2011** Jonathan R. Strosberg, MD1; Robert L. Fine, MD2; Junsung Choi, MD1; Aejaz Nasir, MD3; Domenico Coppola, MD3; Dung-Tsa Chen, PhD4; James Helm, MD1; and Larry Kvoles, MD: First-Line Chemotherapy With Capecitabine and Temozolomide in Patients With Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas; Cancer 2011;117:268–75
- Szczeklik 2012** Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2012 r. , Wydawca: Medycyna Praktyczna  
Naminatsu Takahara • Yousuke Nakai • Hiroyuki Isayama • Takashi Sasaki • Yumiko Satoh • Daiya Takai Tsuyoshi Hamada • Rie Uchino • Suguru Mizuno • Koji Miyabayashi • Dai Mohri • Kazumichi Kawakubo Hirofumi Kogure •
- Takahara 2013** Natsuyo Yamamoto • Naoki Sasahira • Kenji Hirano • Hideaki Ijichi • Minoru Tada Yutaka Yatomi • Kazuhiko Ko ke; Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1 family polypeptide A1 gene (UGT1A1) polymorphisms are associated with toxicity and efficacy in irinotecan monotherapy for refractory pancreatic cancer; Cancer Chemother Pharmacol (2013) 71:85–92
- Xie 2010** De-rong Xie†, Qiong Yang†, Deng-lin Chen, Zhi-min Jiang, Zhuo-fei Bi, Wen Ma and Yuan-dong Zhang; Gemcitabine-based Cytotoxic Doublets Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: Updated Subgroup Meta-analyses of Overall Survival; Jpn J Clin Oncol 2010;40(5)432–441
- Yi 2009** Seong Yoon Yi · Young Suk Park · Hyo Song Kim · Hyun Jung Jun · Kyoung Ha Kim · Myung Hee Chang · Min Jae Park · Ji Eun Uhm · Jeeyun Lee · Se Hoon Park Joon Oh Park · Jong Kyun Lee · Kyu Taek Lee · Ho Yeong Lim · Won Ki Kang; Irinotecan monotherapy as second-line treatment in advanced pancreatic cancer; Cancer Chemother Pharmacol (2009) 63:1141–1145
- Zagouri 2013** Zagouri, Filipits, Bartsch: Molecularly targeted therapies in metastatic pancreatic cancer: A systematic review, Pancreas 2013;42(5):760-773

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.

Tabela 61 Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed) dla irynotekanu i kapecytabiny w nowotworach trzustki (data wyszukiwania: 19.02.2014 r.)

Search	Query	Items found
<a href="#">#23</a>	Search (((((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))))))) AND (((((((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])))) AND (((((((irinotekan[Title/Abstract]) OR irinotecan[Title/Abstract]) OR "cpt 11"[Title/Abstract]) OR cpt11[Title/Abstract]) OR Irrinotecan[Title/Abstract]) OR "irinotecan" [Supplementary Concept])))) <b>Filters: published in the last 5 years</b>	<a href="#">45</a>
<a href="#">#22</a>	Search (((((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))))))) AND (((((((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])))) AND (((((((capecitabine[Title/Abstract]) OR "ro 09 1978"[Title/Abstract]) OR "ro 091978"[Title/Abstract]) OR "ro09 1978"[Title/Abstract]) OR ro091978[Title/Abstract]) OR "capecitabine" [Supplementary Concept])))) <b>Filters: published in the last 5 years</b>	<a href="#">58</a>
<a href="#">#21</a>	Search (((((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))))))) AND (((((((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])))) AND (((((((irinotekan[Title/Abstract]) OR irinotecan[Title/Abstract]) OR "cpt 11"[Title/Abstract]) OR cpt11[Title/Abstract]) OR Irrinotecan[Title/Abstract]) OR "irinotecan" [Supplementary Concept]))))	<a href="#">147</a>
<a href="#">#20</a>	Search (((((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))))))) AND (((((((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])))) AND (((((((capecitabine[Title/Abstract]) OR "ro 09 1978"[Title/Abstract]) OR "ro 091978"[Title/Abstract]) OR "ro09 1978"[Title/Abstract]) OR ro091978[Title/Abstract]) OR "capecitabine" [Supplementary Concept]))))	<a href="#">133</a>
<a href="#">#19</a>	Search (((((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))))))	<a href="#">3323295</a>
<a href="#">#18</a>	Search (((((((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])))) AND (((((((capecitabine[Title/Abstract]) OR "ro 09 1978"[Title/Abstract]) OR "ro 091978"[Title/Abstract]) OR "ro09 1978"[Title/Abstract]) OR ro091978[Title/Abstract]) OR "capecitabine" [Supplementary Concept]))))	<a href="#">321</a>
<a href="#">#17</a>	Search (((((((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])))) AND (((((((irinotekan[Title/Abstract]) OR irinotecan[Title/Abstract]) OR "cpt 11"[Title/Abstract]) OR cpt11[Title/Abstract]) OR Irrinotecan[Title/Abstract]) OR "irinotecan" [Supplementary Concept]))))	<a href="#">346</a>

Search	Query	Items found
#16	Search ((((((capecitabine[Title/Abstract]) OR "ro 09 1978"[Title/Abstract]) OR "ro 091978"[Title/Abstract]) OR "ro09 1978"[Title/Abstract]) OR ro091978[Title/Abstract])) OR "capecitabine" [Supplementary Concept]	<a href="#">3914</a>
#15	Search (((capecitabine[Title/Abstract]) OR "ro 09 1978"[Title/Abstract]) OR "ro 091978"[Title/Abstract]) OR "ro09 1978"[Title/Abstract]) OR ro091978[Title/Abstract]	<a href="#">3456</a>
#14	Search "capecitabine" [Supplementary Concept]	<a href="#">2592</a>
#10	Search ((((((irinotekan[Title/Abstract]) OR irinotecan[Title/Abstract]) OR "cpt 11"[Title/Abstract]) OR cpt11[Title/Abstract]) OR Irrinotecan[Title/Abstract])) OR "irinotecan" [Supplementary Concept]	<a href="#">7696</a>
#9	Search (((irinotekan[Title/Abstract]) OR irinotecan[Title/Abstract]) OR "cpt 11"[Title/Abstract]) OR cpt11[Title/Abstract]) OR Irrinotecan[Title/Abstract]	<a href="#">6890</a>
#8	Search "irinotecan" [Supplementary Concept]	<a href="#">5018</a>
#5	Search (((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh]))	<a href="#">76309</a>

**Tabela 62 Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed) dla ewerolimusu i sunitynibu w nowotworach trzustki (data wyszukiwania: 13.02.2014 r.)**

Search	Query	Items found
#38	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND (((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((sunitinib [Supplementary Concept] OR sunitinib[Title/Abstract]) OR sunitynib[Title/Abstract]) OR pha2909040ad[Title/Abstract]) OR "su 11248"[Title/Abstract]) OR "pha 2909040ad"[Title/Abstract]) OR "su 011248"[Title/Abstract]) OR su011248[Title/Abstract]) OR su011248[Title/Abstract]) OR su11248[Title/Abstract]) OR "su 10398"[Title/Abstract]) OR su10398[Title/Abstract]) OR su010398[Title/Abstract]) OR "su 010398"[Title/Abstract]) OR "suo 11248"[Title/Abstract]) OR suo11248[Title/Abstract]) OR SU-11248[Title/Abstract]) OR SU-011248[Title/Abstract])) <b>Filters: published in the last 5 years</b>	<a href="#">102</a>
#39	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND (((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((everolimus[Title/Abstract]) OR afinitor[Title/Abstract]) OR affinitor[Title/Abstract]) OR "nvp rad 001"[Title/Abstract]) OR "nvp rad001"[Title/Abstract]) OR "SDZ RAD"[Title/Abstract]) OR "SDZ-RAD"[Title/Abstract]) OR "RAD 001"[Title/Abstract]) OR RAD001[Title/Abstract]) OR "everolimus" [Supplementary Concept])) <b>Filters: published in the last 5 years</b>	<a href="#">99</a>
#37	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND (((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract]) OR "neoplastic disease"[Title/Abstract]) OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((everolimus[Title/Abstract]) OR afinitor[Title/Abstract]) OR affinitor[Title/Abstract]) OR "nvp rad 001"[Title/Abstract]) OR "nvp rad001"[Title/Abstract]) OR "SDZ RAD"[Title/Abstract]) OR "SDZ-RAD"[Title/Abstract]) OR "RAD 001"[Title/Abstract]) OR RAD001[Title/Abstract]) OR "everolimus" [Supplementary Concept]))	<a href="#">101</a>
#34	Search (((((((Meta-Analysis or "Meta Analysis" or MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) OR (((((((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))	<a href="#">3319726</a>
#33	Search (((pancrea*[Title/Abstract]) OR "Pancreas"[Mesh])) AND ((((((Neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR Neoplasia[Title/Abstract]) OR Cancer*[Title/Abstract])	<a href="#">170</a>



Search	Query	Items found
	OR "neoplastic disease"[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((((((everolimus[Title/Abstract] OR afinitor[Title/Abstract] OR afinitor[Title/Abstract] OR "nvp rad 001"[Title/Abstract] OR "nvp rad001"[Title/Abstract] OR "SDZ RAD"[Title/Abstract] OR "SDZ-RAD"[Title/Abstract] OR "RAD 001"[Title/Abstract] OR RAD001[Title/Abstract] OR "everolimus" [Supplementary Concept]))))))))))	
#32	Search (((((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Neoplasia[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR "neoplastic disease"[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])))) AND (((((((((((("sunitinib" [Supplementary Concept] OR sunitinib[Title/Abstract] OR sunitynib[Title/Abstract] OR pha2909040ad[Title/Abstract] OR "su 11248"[Title/Abstract] OR "pha 2909040ad"[Title/Abstract] OR "su 011248"[Title/Abstract] OR su011248[Title/Abstract] OR su011248[Title/Abstract] OR su11248[Title/Abstract] OR "su 10398"[Title/Abstract] OR su10398[Title/Abstract] OR su010398[Title/Abstract] OR "su 010398"[Title/Abstract] OR "suo 11248"[Title/Abstract] OR suo11248[Title/Abstract] OR SU-11248[Title/Abstract] OR SU-011248[Title/Abstract]))))))))))	196
#31	Search (((pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])) AND (((((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Neoplasia[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR "neoplastic disease"[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]))))	76236
#30	Search (pancrea*[Title/Abstract] OR "Pancreas"[Mesh])	236408
#29	Search (((((((Neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Neoplasia[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR "neoplastic disease"[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]))))	2983446
#25	Search (((((((((((everolimus[Title/Abstract] OR afinitor[Title/Abstract] OR afinitor[Title/Abstract] OR "nvp rad 001"[Title/Abstract] OR "nvp rad001"[Title/Abstract] OR "SDZ RAD"[Title/Abstract] OR "SDZ-RAD"[Title/Abstract] OR "RAD 001"[Title/Abstract] OR RAD001[Title/Abstract] OR "everolimus" [Supplementary Concept]))))))))))	2989
#24	Search (((((((((((((((("sunitinib" [Supplementary Concept] OR sunitinib[Title/Abstract] OR sunitynib[Title/Abstract] OR pha2909040ad[Title/Abstract] OR "su 11248"[Title/Abstract] OR "pha 2909040ad"[Title/Abstract] OR "su 011248"[Title/Abstract] OR su011248[Title/Abstract] OR su011248[Title/Abstract] OR su11248[Title/Abstract] OR "su 10398"[Title/Abstract] OR su10398[Title/Abstract] OR su010398[Title/Abstract] OR "su 010398"[Title/Abstract] OR "suo 11248"[Title/Abstract] OR suo11248[Title/Abstract] OR SU-11248[Title/Abstract] OR SU-011248[Title/Abstract]))))))))))	3145

Tabela 63 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid) dla irynotekanu i kapecytabiny w nowotworach trzustki (data wyszukiwania: 19.02.2014 r.)

#	Searches	Results
1	(Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease").ti,ab,kw.	2111583
2	exp neoplasm/	2664599
3	1 or 2	3052168
4	exp pancreas/	44779
5	"pancrea*".ti,ab,kw.	206303
6	4 or 5	212115
7	3 and 6	87268
8	exp irinotecan/	24304
9	(irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan).ti,ab,kw.	10624
10	8 or 9	25452
11	exp capecitabine/	16366
12	(capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978).ti,ab,kw.	6555
13	11 or 12	16856
14	exp "systematic review"/	70323
15	(systematic* and review*).af.	141228
16	14 or 15	141228
17	exp meta analysis/	80635
18	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).af.	114701
19	17 or 18	114701
20	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	485863
21	(random* or mask* or blind* or control*).af.	6584287
22	(trial or study or experiment).af.	9484078

#	Searches	Results
23	21 and 22	5502226
24	20 or 23	5502226
25	16 or 19 or 24	5620563
26	7 and 10	1306
27	7 and 13	1464
28	25 and 26	458
29	25 and 27	547
30	remove duplicates from 29 (CAP)	536
31	remove duplicates from 28 (IRI)	453
	limit do ostatnich 5 lat dla 30	367
	limit do ostatnich 5 lat dla 31	226

**Tabela 64 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid) dla ewerolimusu i sunitynibu w nowotworach trzustki (data wyszukiwania: 13.02.2014 r.)**

#	Searches	Results
1	exp sunitin b/	12462
2	(sunitinib or sunitynib or pha2909040ad or "su 11248" or "pha 2909040ad" or "su 011248" or su011248 or su11248 or "su 10398" or su10398 or su010398 or "su 010398" or "suo 11248" or suo11248 or SU-11248 or SU-011248).ti,ab,kw.	5607
3	1 or 2	12838
4	exp everolimus/	12349
5	(everolimus or afinitor or affinitor or "nvp rad 001" or "nvp rad001" or "SDZ RAD" or "SDZ-RAD" or "RAD 001" or RAD001).ti,ab,kw.	6051
6	4 or 5	12687
7	(Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease").ti,ab,kw.	2106872
8	exp neoplasm/	2658947
9	8 or 7	3045912
10	exp pancreas/	44741
11	"pancrea*".ti,ab,kw.	206043
12	10 or 11	211847
13	9 and 12	87124
14	3 and 13	563
15	exp "systematic review"/	70069
16	(systematic* and review*).af.	140770
17	15 or 16	140770
18	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).af.	114303
19	exp meta analysis/	80411
20	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	485170
21	(random* or mask* or blind* or control*).af.	6573077
22	(trial or study or experiment).af.	9467769
23	18 or 19	114303
24	21 and 22	5492673
25	20 or 24	5492673
26	17 or 23 or 25	5610679
27	14 and 26	188
28	6 and 13	526
29	26 and 28	188
30	remove duplicates from 27	182
31	remove duplicates from 29	185
	limit do ostatnich 5 lat dla 30	167

#	Searches	Results
	limit do ostatnich 5 lat dla 31	167

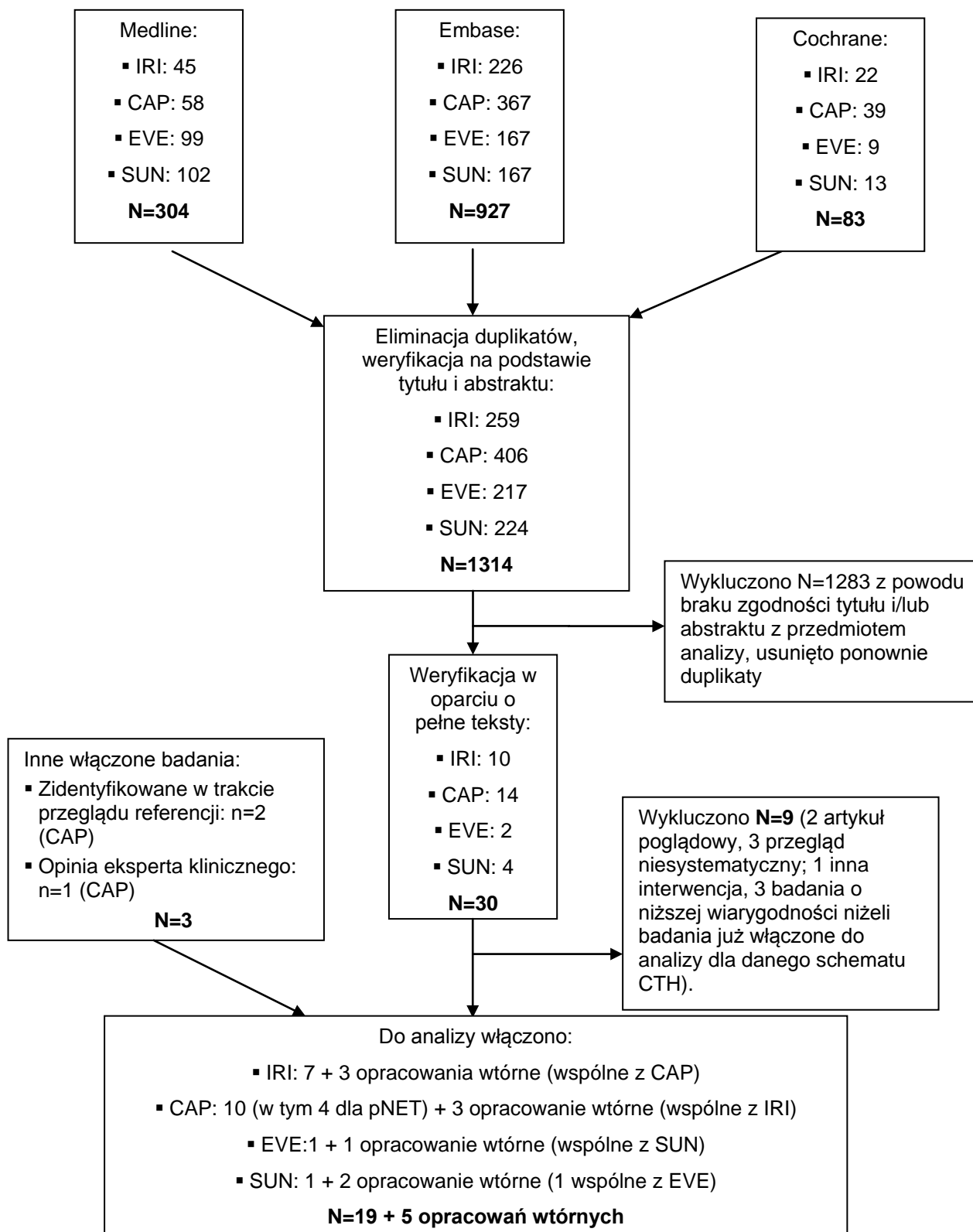
**Tabela 65 Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla irynotekanu i kapecytabiny w nowotworach trzustki (data wyszukiwania: 19.02.2014 r.)**

Lp.	Searches	Results
#1	Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77600
#2	pancrea*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5668
#3	#1 and #2	1750
#4	irinotekan or irinotecan or "cpt 11" or cpt11 or Irrinotecan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	826
#5	#3 and #4	22
#6	capecitabine or "ro 09 1978" or "ro 091978" or "ro09 1978" or ro091978:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	675
#7	#3 and #6	39

**Tabela 66 Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla ewerolimusu i sunitynibu w nowotworach trzustki (data wyszukiwania: 13.02.2014 r.)**

Lp.	Searches	Results
#1	Neoplasm* or Tumor* or tumour* or Neoplasia or Cancer* or "neoplastic disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77600
#2	pancrea*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5668
#3	#1 and #2	1750
#4	sunitinib or sunitynib or pha2909040ad or "su 11248" or "pha 2909040ad" or "su 011248" or su011248 or su11248 or "su 10398" or su10398 or su010398 or "su 010398" or "suo 11248" or suo11248 or SU-11248 or SU-011248:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	187
#5	#3 and #4	13
#6	everolimus or afinitor or affinitor or "nvp rad 001" or "nvp rad001" or "SDZ RAD" or "SDZ-RAD" or "RAD 001" or RAD001:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	523
#7	#3 and #6	9

## 9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



Rysunek 1 Schemat PRISMA – etapy selekcji publikacji podczas przeglądu

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

Tabela 67 Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu

Referencja	Powód wykluczenia
Choi J.G., Jae Hong Seo, Sang Cheul Oh, Chul Won Choi, Jun Suk Kim: A Phase II Trial of Gemcitabine plus Capecitabine for Patients with Advanced Pancreatic Cancer; Cancer Res Treat. 2012;44(2):127-132	Badanie II fazy dla zastosowania CAPGEM u chorych na APC w świetle wcześniejszego włączenia badania RCT III fazy dla porównania tego schematu CTH vs. GEM w I linii leczenia
Conroy T. & Céline Gavoille & Emmanuelle Samalin & Marc Ychou & Michel Ducreux: The Role of the FOLFIRINOX Regimen for Advanced Pancreatic Cancer; Curr Oncol Rep (2013) 15:182–189	Przełgąd niesystematyczny
Conroy T., Céline Gavoille and Antoine Adenis: Metastatic pancreatic cancer: old drugs, new paradigms; Current Opinion in Oncology 2011, 23:390–395	Artykuł pogładowy
HOHLA F., GEORG HOPFINGER, FRANZ ROMEDER, GABRIEL RINNERTHALER, ANGELIKA BEZAN, STEFAN STÄTTNER, CORNELIA HAUSER-KRONBERGER, HANNO ULMER. RICHARD GREIL: Female gender may predict response to FOLFIRINOX in patients with unresectable pancreatic cancer: A single institution retrospective review; INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY	Badanie retrospektywne w świetle odnalezienia badań RCT III fazy dla tego schematu CTH.
Kornek G, Scheithauer W: Medikamentöse Therapie des Pankreaskarzinoms: Was gibt es Neues? Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2010; 8 (1), 7-12	Inna interwencja
Mankal P. & Eileen O'Reilly: Sunitinib malate for the treatment of pancreas malignancies – where does it fit?; Expert Opin. Pharmacother. [Early Online]	Przełgąd niesystematyczny
Scheithauer W., B. Schüll, H. Ulrich-Pur, K. Schmid, M. Raderer, K. Haider, W. Kwasny, D. Depisch, B. Schneeweiss, F. Lang & G. V. Kornek: Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial	Badanie II fazy porównujące CAPGEM vs. GEM w świetle włączenia nowszych badań RCT III fazy porównujących te same schematy CTH
Sun C, Ansari D, Andersson R, Wu DQ. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? World J Gastroenterol 2012; 18(35): 4944-4958	Artykuł pogładowy
Thota R., MBBS, James M. Pauff, MD, PhD and Jordan D. Berlin, MD: Treatment of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Review; January 15, 2014, Oncology Journal Gastrointestinal Cancer, Pancreatic Cancer.	Przełgąd niesystematyczny