



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Biuro Prezesa, Dział Rekomendacji**

**Nab-paklitaksel (paklitaksel w postaci  
nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą)  
w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu  
ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-BP-431-21/2014

Warszawa, 25 lipiec 2014

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje czynne: nab-paklitaksel oraz oksaliplatyna, irynotekan, folinian wapniowy, fluorouracyl (wskazane w raporcie AOTM-OT-431-2/2014)

**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: oksaliplatyna, irynotekan, folinian wapniowy, fluorouracyl (wskazane w raporcie AOTM-OT-431-2/2014)

**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: nab-paklitaksel oraz oksaliplatyna, irynotekan, folinian wapniowy, fluorouracyl (wskazane w raporcie AOTM-OT-431-2/2014)

Dane określone **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>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 irynotekaniem
<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>HR</b>	– hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</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>N-PTX</b>	– nab-paklitaxel
<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>NICE</b>	– <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<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>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 oksaliplatyną

---

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 neuroendokrynne 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. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
2.3. Interwencje oceniane i komparatory .....	15
2.3.1. Interwencje .....	15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	16
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	17
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena .....	17
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	17
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	17
2.3.1.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	18
2.3.2. Komparatory .....	23
3. Opinie ekspertów .....	32
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	33
4.1. Rekomendacje kliniczne.....	33
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	39
4.3. Podsumowanie rekomendacji.....	40
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	41
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	41
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	41
6. Analiza kliniczna .....	47
6.1. Metodologia analizy klinicznej .....	47
6.2. Wyniki analizy klinicznej .....	60
6.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	60
6.2.1.1. NAB-PAKLITAKSEL.....	60
6.2.1.2. IRYNOTEKAN (fragment raportu AOTM-OT-431-2/2014).....	64
6.2.2. Bezpieczeństwo .....	68
6.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	69
7. Analiza ekonomiczna .....	70
7.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	70
7.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej .....	70
7.3. Wyniki analizy ekonomicznej.....	72
7.3.1. NAB-PAKLITAKSEL+GEMCYTABINA vs GEMCYTABINA (analiza główna).....	72

---

7.3.2. FOLFIRINOX vs GEMCYTABINA .....	73
7.3.3. NAB-PAKLITAKSEL+GEMCYTABINA vs FOLFIRINOX.....	74
7.4. Ograniczenia i podsumowanie analizy ekonomicznej .....	74
8. Analiza wpływu na budżet .....	75
8.1. Przedstawienie metodyki i modelu .....	75
8.2. Oszacowanie wielkości kosztów.....	76
8.3. Ograniczenia i podsumowanie analizy wpływu na budżet.....	76
9. Podsumowanie .....	77
9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	77
10. Piśmiennictwo.....	82
11. Załączniki.....	84
11.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	84

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i  
znak pisma zlecającego

7-07-2014  
znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie nab-paklitaxselu (paklitaxselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.0, C25.8, 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:

Nab-paklitaxsel (paklitaxsel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą)

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

Kategoria C - systemu ICD-10, określa nowotwory złośliwe

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

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Produkt leczniczy Abraxane:

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
Middlesex UB11 1DB  
United Kingdom

---



## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7.07.2014 (znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), na podstawie 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.), dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

Kody ICD-10 objęte zleceniem MZ: C25 określa nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.0 - nowotwór złośliwy trzustki (głowa trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

Problem zdrowotny przedstawiono na podstawie Raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-2/2014 pt. „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)”.

#### 2.1.1. Rak gruczołowy trzustki

##### Klasyfikacja

Zaawansowanie raka trzustki ocenia się zgodnie z klasyfikacją UICC - Międzynarodową Unią ds. Nowotworów (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, odzwierciedlone (tylko dla raka głowy trzustki) i krezkowe bliższe; tylne — trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego i krezkowe bliższe; śledzionowe — wnęki śledziony i ogona trzustki (tylko dla raka trzonu i ogona trzustki); trzewne — w sąsiedztwie pnia trzewnego (tylko dla raka głowy trzustki).

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

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
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 wielogniskowy.

Źródło: Szczeklik 2012

### Obraz kliniczny

Wczesne objawy nowotworów trzustki są nieswoiste. Chorzy odczuwają: dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, biegunkę, nudności. Natomiast bardziej swoiste symptomy choroby pojawiają się, gdy guz osiąga duże rozmiary. Pacjenci zgłaszają wówczas: ból (u 80% chorych), zmniejszenie masy ciała (u ok. 90% chorych w chwili rozpoznania choroby), żółtaczka (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 około 50% chorych, niedokrwistość, hipoalbuminemia);
  - 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 neuroendokrynych 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 nerwiakowłókniakowością typu 1,
- pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, jednak sporadycznie.

Źródło: Kulke 2010

### Obraz kliniczny

Guzy neuroendokryne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynych 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 neuroendokrynego wymaga wykonania badania immunohistochemicznego z użyciem typowych dla wszystkich GEP-NEN markerów komórek neuroendokrynych 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. *grading*; 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 hipoechogenicznych 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 w granicy: 5,8-6,1 (u mężczyzn) oraz 3,9-4,0 (u kobiet). Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów, spowodowanych nowotworami złośliwymi trzustki (C25) w latach: 2011-2009 w populacji męskiej wynosił średnio 8,1, zaś w populacji kobiet: 5,1.

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

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

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

Brak jest szczegółowych danych dla rozwinięć kodu C25.

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

W opinii eksperta praktyki klinicznej ([REDAKTOWANE]) stosowanie nab-paklitaxselu w połączeniu z gemcytabiną związane jest z wydłużeniem czasu do progresji choroby i co ważniejsze – czasu przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki.

Źródło: korespondencja

### 2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Tabela 4. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C25 Nowotwór złośliwy trzustki (nie wyszczególniono kodów C25.0, 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/krm>

W ramach korespondencji z ekspertami klinicznymi Agencja poprosiła o wskazanie szacowanej populacji chorych z ocenianymi wskazaniami, która mogłaby zostać poddana terapii z wykorzystaniem nab-paklitakselu. W swoim stanowisku Konsultant Krajowy ds. onkologii klinicznej (Prof. Krzakowski) wskazał, że „Nie opracowano kryteriów kwalifikowania chorych na zaawansowanego raka trzustki do leczenia nab-paklitaksem i gemcytabiną”, natomiast inny ekspert praktyki klinicznej ( ) przedstawił szacunki, stopniowo ograniczające populację z rozpoznaniem ocenianym w niniejszym raporcie (docelowo do ok. 1000 pacjentów rocznie):

- „5000 zachorowań z czego ok 3000 potwierdzonych przerzutowych raków trzustki
- Kryteria stopnia sprawności ograniczają populację do leczenia do 2000 pacjentów
- Choroby towarzyszące, brak woli pacjenta i współpracy, szybka progresja objawowa przed rozpoczęciem leczenia ogranicza liczbę pacjentów do ok. 1000 pacjentów rocznie (dane szacunkowe).”

Ekspert wskazał także, że w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii nastąpi zmniejszenie udziałów w rynku leków dotychczas stosowanych w leczeniu raka trzustki. Zmniejszeniu ulegnie liczba pacjentów leczonych gemcytabiną w monoterapii i docelowo także liczba pacjentów leczonych schematem FOLFIRINOX. W związku ze zmianą udziałów w rynku ekspert przedstawił poniższe oszacowanie dla nab-paklitakselu:

- „Ostatecznie prawdopodobny udział w rynku nie przekroczy 500 rocznie w skali kraju, co będzie stanowiło przy medianie leczenia 4 kursów, przy medianie wykorzystania leku 2,5 opakowania na podanie (3x w cyklu) ostatecznie wielkość wykorzystania nie przekraczającą 15 000 opakowań w skali roku.
- 500 pacjentów x 4 cykle x 3 podania na cykl x 2.5 opakowania na podanie = 15 000 opakowań a 10 mg nab-paklitakselu.
- Wielkość docelowa sprzedaży powinna być osiągnięta nie później niż w 2 lata od wprowadzenia do refundacji.
- W przypadku pozostawienia leczenia jako program chemioterapii niestandardowej docelowo nie należy szacować, iż leczeniem zostanie objęte więcej niż 100-200 pacjentów w skali roku (odpowiednia długość leczenia podobna, co da między 3000-6000 opakowań a 100 mg leku rocznie.”

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Tabela 5. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej (produktu leczniczego): Nab-paklitaksel (Abraxane 5 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji)

<b>Substancja czynna</b>	paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą
<b>Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01CD01, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, taksany
<b>Postać farmaceutyczna</b>	proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt Abraxane powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego lekarza onkologa w jednostce służby zdrowia specjalizującej się w leczeniu środkami cytotoksycznymi. Nie należy zastępować go paklitaksem w innej formulacji.</p> <p><u>Gruczolakorak trzustki</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Abraxane w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana jednoczesna dawka gemcytabiny podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, niezwłocznie po zakończeniu podawania produktu Abraxane, wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>Szczegóły dot. dostosowania dawkowania w trakcie leczenia gruczolakoraka trzustki przedstawiono szczegółowo w ChPL</p>

<b>Mechanizm działania</b>	<p>Paklitaxsel jest lekiem przeciwm krotubulowym, promującym budowę m krotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci m krotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Poza tym, paklitaxsel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” m krotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.</p> <p>Produkt Abraxane zawiera nanocząsteczki wielkości około 130 nm zbudowane z albuminy surowicy ludzkiej i paklitaxselu, w których paklitaxsel występuje w postaci niekryształicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów albuminy z paklitaxselem wielkości 10 nm. Albumina jest znanym czynnikiem ułatwiającym śródbłonkową, kaweolarną transcytozę składników osocza. Badania in vitro wykazały, że obecność albuminy w produkcie Abraxane usprawnia transport paklitaxselu przez komórki śródbłonka. Podejrzewa się, że usprawniony kaweolarny transport przez błony komórkowe odbywa się za pośrednictwem receptora albuminy gp-60 oraz, że w okolicy guza następuje zwiększone gromadzenie się paklitaxselu dzięki białku SPARC (ang. secreted protein acidic rich in cysteine), które wiąże się z albuminą.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• Laktacja</li> <li>• Pacjenci, u których przed leczeniem liczba neutrofilów była &lt; 1500 komórek/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>
<b>Ostrzeżenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt Abraxane jest nanocząsteczkową formacją paklitaxselu opartą na nośniku albuminowym, przez co może on wykazywać odmiennie właściwości farmakologiczne od paklitaxselu w innej formacji. Nie należy zastępować go paklitaxselem w innej formacji.</li> <li>• Nadwrażliwość - Zgłaszano rzadkie występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie reakcje anafilaktyczne ze skutkiem śmiertelnym.</li> <li>• Hematologia - Podczas leczenia produktem Abraxane często występuje zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia).</li> <li>• Neuropatia - W czasie leczenia produktem Abraxane często występuje neuropatia czuciowa, choć rozwinięcie się ciężkich objawów obserwowane jest rzadziej.</li> <li>• Posocznica - U 5% pacjentów otrzymujących produkt Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną zgłaszano wystąpienie posocznicy, niezależnie od tego, czy wystąpiła u nich neutropenia.</li> <li>• Zapalenie pęcherzyków płucnych - Wystąpiło u 1% pacjentów, u których stosowano produkt Abraxane w monoterapii oraz u 4% pacjentów, u których stosowano produkt Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną.</li> <li>• Zaburzenie czynności wątroby - Ponieważ paklitaxsel może wykazywać wyższą toksyczność u pacjentów z niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Abraxane pacjentom z tej grupy.</li> <li>• Kardiotoxyczność - Wśród pacjentów przyjmujących produkt Abraxane obserwowano rzadko przypadki zastoinowej niewydolności serca i zaburzenia czynności lewej komory serca.</li> <li>• Przerzuty do OUN - Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Abraxane u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie zostały jeszcze ustalone.</li> <li>• Objawy żołądkowo-jelitowe - Jeśli po podaniu produktu Abraxane wystąpią u pacjenta nudności, wymioty lub biegunka, można podać typowe leki przeciwwymiotne i zapierające.</li> <li>• Pacjenci w wieku 75 lat i powyżej - W przypadku pacjentów w wieku 75 lat i powyżej nie wykazano korzyści z leczenia skojarzonego produktem Abraxane i gemcytabiną. U pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥75 lat), którzy otrzymywali produkt Abraxane i gemcytabinę, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> <li>• Pomimo, że dostępne dane są ograniczone, nie wykazano jednoznacznej korzyści względem wydłużenia całkowitego przeżycia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z prawidłowym poziomem markera nowotworowego CA 19-9 mierzonym przed rozpoczęciem leczenia produktem Abraxane i gemcytabiną.</li> <li>• Erlotynib nie należy podawać jednocześnie z produktem Abraxane i gemcytabiną.</li> <li>• Każdy ml koncentratu produktu Abraxane zawiera 0,183 mmol sodu, co odpowiada 4,2 mg sodu. Należy o tym pamiętać, jeśli stosowana jest dieta z kontrolowaniem podaży sodu.</li> </ul>

Źródło: ChPL Abraxane

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 6. Status rejestracyjny produktu leczniczego Abraxane

Procedura rejestracyjna	Procedura centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 11.01.2008 2. 21.11.2013
2. Data wydania	



pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE (status leku sierociego nadany 26.11.2010 przez EMA został wycofany w lutym 2013)

Źródło: strona internetowa EMA (data dostępu 14.07.2014)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2010/12/human\\_orphan\\_000859.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2010/12/human_orphan_000859.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000778/human\\_med\\_000620.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000778/human_med_000620.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Produkt leczniczy Abraxane jest także dopuszczony do obrotu przez FDA na terenie Stanów Zjednoczonych m.in. we wskazaniu przerzutowego gruczolakoraka trzustki jako leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z gemcytabiną. Nie posiada tam statusu leku sierociego.

Źródło: strona internetowa FDA (data dostępu 14.07.2014)

[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#applist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#applist)

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Dla paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (Abraxane) zostały zarejestrowane następujące wskazania:

- Monoterapia produktem leczniczym Abraxane jest wskazana w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami
- Produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.

Źródło: ChPL Abraxane

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Opracowanie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania, jako świadczenia chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

- C25 – Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślony;
- C25.0 – Nowotwór złośliwy trzustki, głowa trzustki;
- C25.8 – Nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki;
- 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 Abraxane

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

Nab-paklitaksel nie był dotąd przedmiotem oceny AOTM w żadnym rozpoznaniu, w tym nowotworach złośliwych trzustki.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

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

Mimo, iż nab-paklitaksel nie był dotąd przedmiotem oceny AOTM, to należy zauważyć, iż przedmiotem oceny były inne substancje stosowane w nowotworach złośliwych trzustki.

W poniższej tabeli przedstawiono dotychczasowe stanowiska i rekomendacje dotyczące stosowania innych substancji czynnych w rozpoznaniach nowotworów złośliwych trzustki, zakwalifikowanych do kodów ICD-10 zgodnych z ocenianymi, a także innych niż oceniane w niniejszym raporcie.

**Tabela 7. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące związane merytorycznie z dokonywaną oceną – dokumenty wydane dla innych technologii w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów zgodnych z ocenianymi w niniejszym raporcie**

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Ewerolimus (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9)</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych ww. kodami ICD-10. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania substancji czynnej w jej wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. W związku z powyższym ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.</p> <p>Ewerolimus (oraz sunityn b) jest zalecany, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących).</p> <p>Nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu raków gruczołowych trzustki.</p> <p>Istotą proponowanych zmian jest usunięcie leku z wykazu świadczeń gwarantowanych w takich wskazaniach, które nie oznaczają bezpośrednio obecności guza neuroendokrynnego, a jedynie ich lokalizacja może to sugerować (czyli C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 oraz C25.9), zaś pozostawienie we wskazaniach wyłącznie odpowiadających nowotworowi złośliwemu części wewnątrzwydzielniczej trzustki (C25.4).</p>
<b>Rekomendacja nr 83/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25; C25.0; C25.1; C25.2; C25.8; C25.9.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną ewerolimus w wnioskowanych rozpoznaniach. Wyniki odnalezionych badań wykazywały minimalną skuteczność zastosowania rozpatrywanej technologii w miejscowo-zaawansowanych i przerzutowych rakach gruczołowych trzustki. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych wyżej wymienionymi kodami ICD-10. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się do stosowania ocenianej substancji czynnej w nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4, których leczenie finansowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.</p>
<b>Sunitynib (kod ICD-10: C25.9)</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie: sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Sunitynib wykazał się aktywnością w II linii leczenia przerzutowego raka trzustki względem grupy poddanej jedynie obserwacji, zarówno pod względem wpływu na przeżycie całkowite jak i czas wolny od progresji. Jednakże wyniki leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki przy użyciu sunitynibu skojarzeniu z gemcytabiną, w terapii II linii względem gemcytabiny w monoterapii wykazało brak istotnej statystycznie poprawy PFS oraz OS wskazując na jego marginalną skuteczność w porównaniu ze standardowym leczeniem w leczeniu gruczołowego raka trzustki.</p>
<b>Rekomendacja nr 86/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny</b>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25.9.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Technologii Medycznych</b>	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną sunitynib w rozpoznaniu – nowotwór złośliwy (trzustka, nie określona). Wyniki odnalezionych badań wykazywały małą skuteczność zastosowania sunitynbu w miejscowo zaawansowanym i przerzutowym rakiem gruczołowym trzustki. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych, które odnosiłyby się do stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym rozpoznaniu.
<b>Irynotekan (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9)</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną</b> irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</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>
<b>Rekomendacja nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</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>Irynotekan (kody ICD-10: C25.0; C25.2)</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie: irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0, C25.2 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną irynotekan, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Umiarkowanej jakości dane kliniczne wskazują na użyteczność irynotekanu w leczeniu nieoperacyjnych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia. Skuteczność irynotekanu wykazano dla schematu wielolekowego FOLFIRINOX podawanego u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki w pierwszej linii leczenia. Zaobserwowano wydłużenie przeżycia całkowitego a także czasu wolnego od progresji choroby.</p> <p>Irynotekan podawany w monoterapii w drugiej linii leczenia, w tym u pacjentów z opornością na gemcytabinę charakteryzuje się niewielką skutecznością kliniczną, nieco lepsze wyniki osiągnięto w przypadku schematu wielolekowego FOLFIRINOX.</p>
<b>Rekomendacja nr 84/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.0; C25.2.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną irynotekan we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki odnalezionego randomizowanego badania III fazy wskazują na skuteczność schematu wielolekowego FOLFIRINOX (w skład, którego wchodzi irynotekan) w leczeniu nieoperacyjnych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia. Odnotowano w nim statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, a także czasu wolnego od progresji choroby. Odnalezione rekomendacje kliniczne pozytywnie odnosiły się do zastosowania irynotekanu (w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX) w leczeniu miejscowo zaawansowanego (nieoperacyjnego) lub przerzutowego raka trzustki.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irynotekan, stosowanego w ramach</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.
<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 (...) kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne (...) 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 kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na lepszą skuteczność podawania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii. Ponadto zgodnie z opinią eksperta klinicznego: dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby większą wartość kapecytabiny w porównaniu do fluorouracylu w schematach wielolekowej chemioterapii raka trzustki.</p>
<b>Erlotynib (przerzutowy rak trzustki)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 4/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne usunięcie</b> 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 <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka trzustki przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotyn b (Tarceva®) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Przedmiotowe świadczenie opieki zdrowotnej obejmuje stosowanie erlotyn bu 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</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	<p>czynników, nie były dla Rady wiarygodne, m.in. nie wyliczono kosztu za LYG i QALY. ICER uniknięcia jednego epizodu niepowodzenia leczenia wyniósł ok. 71 tys. złotych, podczas gdy koszt za QALY opisywany w literaturze światowej wynosi 0,5 mln dolarów.</p> <p>Mimo potencjalnie korzystnego wpływu stosowania erlotyn bu w terapii skojarzonej dane zawarte w materiałach przedstawionych przez wnioskodawcę opierają się na wyn kach tylko jednego badania randomizowanego i wskazują na niewie ki wpływ na wydłużenie przeżycia. Wysoki koszt tej opcji terapeutycznej, niewspółmierny do osiąganey korzyści klinicznej, bezpośrednio determinuje zasadność finansowania tego schematu w leczeniu zaawansowanego raka trzustki ze środków publicznych.</p>
<b>Temozolomid (kod ICD-10: C25.9)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid (...) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne temozolomid (...) w rozpoznaniu zakwalif kowanym do kodu C25.9.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 33/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie temozolomidu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną temozolomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Brak jest przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność zastosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancję czynną temozolomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

Tabela 8 Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące związane merytorycznie z dokonywaną oceną – dokumenty wydane dla innych technologii w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10 innych niż objęte niniejszą oceną ale dotyczących raka trzustki

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 <b>niezasadne usunięcie</b> 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 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> 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 sunityn bu.</p> <p>Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: PFS, OS). Prezes Agencji akceptuje sugestie RP</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM
	odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.
<b>Sunitynib (kod ICD-10: C25.4)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 .</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrylnych 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 neuroendokrylnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrylnych 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 neuroendokrylnych 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 neuroendokrylnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego progu opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia.</p>
<b>Kapecytabina (kod ICD-10: C25.1)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie: kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25.1 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną kapecytabinę, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Umiarkowanej jakości dane kliniczne wskazują, że zastosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną względem monoterapii gemcytabiną w leczeniu miejscowo-zaawansowanych lub przerzutowych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści w przeżyciu całkowitym. Ponadto według najnowszych wytycznych NCCN (2014) kapecytabina jest uwzględniana jako element terapii skojarzonej z gemcytabiną w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 85/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25.1.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną kapecytabinę w rozpoznaniu – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Wyniki odnalezionych badań klinicznych wskazują, że zastosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną względem monoterapii gemcytabiną w leczeniu miejscowo-zaawansowanych lub przerzutowych nowotworów trzustki w pierwszej linii leczenia, wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto zgodnie z wytycznymi The National Comprehensive Cancer Network z 2014 r. kapecytabina w skojarzeniu z gemcytabiną jest wymieniana jako jedna z metod leczenia miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego kapecytabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

### 2.3.2. Komparatory

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 5 ekspertów. W odpowiedzi na prośbę Agencji 2 ekspertów przedstawiło stanowiska w przedmiotowej sprawie. Należy przy tym zaznaczyć, iż nie wszyscy eksperci odnosili się do szczegółowych kodów ICD-10 określonych zleceniem MZ. Szczegóły dotyczące przedstawionych opinii prezentuje poniższa tabela.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: nowotwory złośliwe 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 zostać zastąpiona przez 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
[REDACTED]	<p>Gemcytabina w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem (cisplatyna, oksaliplatyna)– 95-98% pacjentów</p> <p>FOLFIRINOX – 2-5% pacjentów</p>	<p>Zmniejszenie udziału gemcytabiny w monoterapii w rynku leczenia raka trzustki.</p> <p>Docelowo należy przypuszczać iż liczba pacjentów leczonych FOLFIRINO także spadnie.</p> <p>Ostatecznie prawdopodobny udział w rynku nie przekroczy 500 rocznie w skali kraju, co będzie stanowiło przy medianie leczenia 4 kursów, przy medianie wykorzystania leku 2,5 opakowania na podanie (3x w cyklu) ostatecznie wielkość wykorzystania nie przekraczającą 15 000 opakowań w skali roku.</p> <p>500 pacjentów x 4 cykle x 3 podania na cykl x 2.5 opakowania na podanie = 15 000 opakowań a 10 mg nab-paklitakselu.</p> <p>Wielkość docelowa sprzedaży powinna być osiągnięta nie później niż w 2 lata od wprowadzenia do refundacji.</p> <p>W przypadku pozostawienia leczenia jako program chemioterapii niestandardowej docelowo nie należy szacować iż leczeniem zostanie objęte więcej niż 100-200 pacjentów w skali roku (odpowiednia długość leczenia podobna, co da między 3000-6000 opakowań a 100 mg leku rocznie.</p>	<p>Gemcytabina w monoterapii. Leczenie polega na dodatku nab-paklitakselu przy każdym podaniu gemcytabiny – stąd inkrementalny koszt dotyczy wyłącznie ceny leku.</p> <p>Toksyczność: niewie ki wzrost toksyczności nie prowadzi do istotnego podniesienia kosztów terapii.</p>	<p>FOLFIRINOX był opisany jako skuteczniejszy – ale badanie prowadzone w innej populacji chorych wysoce preselekcjonowanych. Wg licznych opinii eksprekich nab-paklitaksel w połączeniu z gemcytabiną jest uznawany za najskuteczniejszy sposób leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki.</p>	<p>Obecnie – gemcytabina w monoterapii z opcją dla FOLFIRINOXu. Ale zalecenia nie uwzględniają nowej technologii – nab-paklitakselu.</p> <p>Wg opinii NCCN – nabpaklitaksel jest proponowany do stosowania i jest obecnie podstawowym sposobem leczenia w Stanach Zjednoczonych</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez 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
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Krajowy Konsultant ds. onkologii klinicznej Centrum Onkologii- Instytut	<b>C25</b> -	<b>C25</b> Schemat FOLFIRINOX lub gemcytabina w monoterapii	<b>C25</b> Fluorouracyl w monoterapii	<b>C25</b> Schemat FOLFIRINOX	<b>C25</b> Schemat FOLFIRINOX lub gemcytabina w monoterapii (wybór w zależności od stanu chorego i zaawansowania nowotworu)
	<b>C25.0</b> Stanowisko – wszystkie punkty – jak wyżej				
	<b>C25.8</b> Gemcytabina Fluorouracyl (monoterapia) Fluorouracyl, irynotekan, oksaliplatyna (schemat FOLFIRINOX) Fluorouracyl i oksaliplatyna (w skojarzeniu)				
	<b>C25.9</b> Stanowisko – wszystkie punkty – jak wyżej				

Źródło: korespondencja

Eksperti w swoich opiniach wskazują przede wszystkim na możliwość zastosowania w ocenianych wskazaniach Gemcytabiny w monoterapii oraz schematu FOLFIRINOX, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej. Jeden z ekspertów wskazał, iż w ocenianych wskazaniach w 95-98% przypadków stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub w schemacie z cisplatyną/oksalipiatyną, zaś schemat FOLFIRINOX zawierający irynotekan jedynie w 2-5% przypadków.

Tabela 10. Charakterystyka komparatorów

	GEMCYTABINA	Schemat FOLFIRINOX			
		IRYNOTEKAN	OKSALIPLATYNA	FLUOROURACYL	FOLINIAN WAPNIA
<b>Kod ATC</b>	L01BC05	L01XX19	L01XA03	L01BC02	V03AF03
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	analogi pirymidyny		związki platyny	analogi pirymidyny	odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym
<b>Substancja chemiczna</b>	gemcytabina	irynotekan	oksalipiatyna	fluorouracyl	folinian wapnia
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.	Roztwór do wstrzykiwań lub wlewu	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań



	GEMCYTABINA	Schemat FOLFIRINOX			
		IRYNOTEKAN	OKSALIPLATYNA	FLUOROURACYL	FOLINIAN WAPNIA
Zarejestrowane wskazania	<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 paklitaksellem: 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W 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>	<p>Oksaliplatylna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,</li> <li>leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.</li> </ul>	<p>Produkt leczniczy Fluorouracil Accord do wstrzykiwań stosuje się w leczeniu paliatywnym nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka okrężnicy i piersi, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w celu zmniejszenia 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-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego.</li> </ul>

	GEMCYTABINA	Schemat FOLFIRINOX			
		IRYNOTEKAN	OKSALIPLATYNA	FLUOROURACYL	FOLINIAN WAPNIA
<p><b>Dawkowanie produktu leczniczego</b> (jeśli w ChPL podano dawkowanie w ocenianym wskazaniu to w tabeli przedstawiono informacje dla tego wskazania)</p>	<p><b>Rak trzustki</b> 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>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> 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> Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały określone w następującym schemacie dawkowania: Irynotekan z 5-FU/FA w schemacie co 2 tyg. 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. Zasadniczo, stosuje się tę samą dawkę IRI co w ostatnich cyklach wcześniej stosowanej terapii wielolekowej z IRI. Nie wolno podawać IRI wcześniej niż 1 godz. po zakończeniu infuzji cetuksymabu. IRI może być podawan w skojarzeniu z cetuksymabem, bewacyzumabem oraz kapecytabiną. - <u>Modyfikacje dawkowania:</u> IRI należy podawać po odpowiednim zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali</p>	<p>DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH</p> <p>Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).</p> <p>Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie, co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia objawów znacznej toksyczności.</p> <p>Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy.</p> <p>Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.</p> <p>Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie pomiędzy 0,20 mg/ml i 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylniej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylniej.</p>	<p>Dobór odpowiedniej dawki oraz schematu leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju lezonego nowotworu oraz od tego czy produkt leczniczy Fluorouracil Accord jest stosowany w monoterapii czy w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi. Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu, a całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż 1 g. Dawkę zazwyczaj ustala się na podstawie aktualnej wagi ciała pacjenta, chyba że występuje otyłość, obrzęki lub inny rodzaj nietypowego zatrzymania płynów w organizmie np. wodobrzusze. W takim przypadku, dawkę ustala się na podstawie idealnej wagi ciała.</p> <p>Zmniejszenie dawki zaleca się u pacjentów, u których występują jakiegokolwiek z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ciężkie wyniszczenie organizmu</li> <li>pacjenci są po ciężkim zabiegu chirurgicznym przebyłym w ciągu ostatnich 30 dni</li> <li>zahamowanie czynności szpiku kostnego</li> <li>zaburzenia czynności wątroby lub nerek.</li> </ol> <p>Produkt leczniczy Fluorouracil Accord można podawać we wlewie dożylnym lub dożylnym.</p> <p><b>DAWKA STOSOWANA U DOROSŁYCH</b></p> <p>W monoterapii zaleca się następujący schemat leczenia.</p> <p><u>Leczenie początkowe:</u> Dawkę początkową można podać we wlewie lub wstrzyknięciu; wlew jest zwykle korzystniejszy ze</p>	<p>Pozajelitowe podanie leku zaleca się u pacjentów z zespołem złego wchłaniania lub innymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego takimi, jak: wymioty, biegunka, niedrożność jelit, gdy nie ma gwarancji właściwego wchłaniania leku z przewodu pokarmowego.</p> <p>Dawki folinianu wapnia większe niż 50 mg należy podawać pozajelitowo.</p> <p>LEUCOVORIN Ca TEVA podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, dożylnym lub we wlewie dożylnym (po uprzednim rozpuszczeniu proszku w 1 ml wody do wstrzykiwań (dla dawki 10 mg) lub w 2,5 ml wody do wstrzykiwań (dla dawki 25 mg)). Jeżeli lek stosuje się w infuzji dożylniej należy go rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy lub w 0,9% roztworze chlorku sodu.</p> <p>Produktu nie należy podawać dokanałowo.</p> <p><u>Leczenie ochronne podczas stosowania metotreksatu</u> Podawanie produktu LEUCOVORIN Ca TEVA jest konieczne, gdy metotreksat stosuje się w dawkach większych niż 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli metotreksat podaje się w dawkach od 100 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc., należy rozważyć konieczność podania folinianu wapnia.</p> <p>Ponieważ tolerancja antagonistów kwasu foliowego zależy od wielu różnych czynników, nie ma ściśle określonych schematów dawkowania produktu LEUCOVORIN Ca TEVA. Dawkowanie i długość leczenia ochronnego zależy głównie od</p>

	GEMCYTABINA	Schemat FOLFIRINOX			
		IRYNOTEKAN	OKSALIPLATYNA	FLUOROURACYL	FOLINIAN WAPNIA
		<p>toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) 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>		<p>względu na mniejszą toksyczność.</p> <p><u>Wlew dożylny:</u> 15 mg/kg mc. lub 600 mg/m<sup>2</sup>, ale nie więcej niż 1 g na wlew, należy rozcieńczyć w 500 ml 5% roztworu glukozy lub w 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać we wlewie dożylnym trwającym 4 godziny, z szybkością 40 kropeł na minutę. Dawkę dobową można również podawać we wlewie trwającym od 30 do 60 minut, albo we wlewie ciągłym przez 24 godziny. Wlew można powtarzać codziennie, aż do wystąpienia pierwszych objawów toksyczności (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub małopłytkowość) lub osiągnięcia dawki całkowitej wynoszącej od 12 g do 15 g.</p> <p><u>Wstrzyknięcie dożylne:</u> 12 mg/kg mc. lub 480 mg/m<sup>2</sup> na dobę można podawać przez kolejne 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy toksyczności (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub małopłytkowość), należy podać 3 kolejne dawki leku 6 mg/kg mc. lub 240 mg/m<sup>2</sup>, w 5., 7. i 9. dniu leczenia (co drugi dzień). Produkt leczniczy można również podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu w dawce 15 mg/kg mc. na cykl leczenia.</p> <p><u>Wlew dotętniczy:</u> 5 do 7,5 mg/kg mc. lub 200 do 300 mg/m<sup>2</sup> na dobę można podawać w ciągłym wlewie dotętniczym trwającym 24 godziny.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u> Leczenie podtrzymujące można rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu początkowego cyklu</p>	<p>zastosowanego schematu leczenia metotreksatem i(lub) od nasilenia objawów toksycznych wywoływanych przez lek.</p> <p><u>Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatykiem pacjentów z zaważowaną lub przerzutową postacią raka jelita grubego</u></p> <p>Dawkowanie 5-fluorouracylu i folinianu wapnia jest różne w różnych schematach leczenia. Poniżej przedstawiono przykłady schematów stosowania u dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania leczenia skojarzonego u dzieci.</p> <p><u>Schemat tygodniowy:</u> folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) albo od 200 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinny wlewie + 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.</p> <p><u>Schemat miesięczny:</u> folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od 200 mg/m<sup>2</sup> pc. do 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinny wlewie i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 lub 370 mg/m<sup>2</sup> pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.</p> <p><u>Schemat dwumiesięczny:</u> folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinnej infuzji dożylnej, następnie 400 mg/m<sup>2</sup> pc. 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i 600 mg/m<sup>2</sup> pc. w 22-godzinny wlewie przez dwa kolejne dni, co 2 tygodnie.</p>

	GEMCYTABINA	Schemat FOLFIRINOX			
		IRYNOTEKAN	OKSALIPLATYNA	FLUOROURACYL	FOLINIAN WAPNIA
				<p>leczenia pod warunkiem, że u pacjenta nie występują istotne objawy toksyczności. Leczenia podtrzymującego nie należy rozpoczynać zanim nie ustąpią toksyczne działania niepożądane.</p> <p>Leczenie można kontynuować podając dawkę 5 do 10 mg/kg mc. lub 200 do 400 mg/m<sup>2</sup> we wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu.</p> <p><u>Leczenie skojarzone z napromienianiem:</u></p> <p>Napromienianie skojarzone z 5-FU jest przydatne w leczeniu niektórych rodzajów zmian przerzutowych w płucach oraz w łagodzeniu bólu spowodowanego guzami nawracającymi i nieoperacyjnymi. Należy zastosować standardową dawkę 5-FU.</p> <p><u>Leczenie skojarzone z innymi lekami cytostатыcznymi:</u></p> <p>Fluorouracil Accord może być stosowany z innymi lekami cytostатыcznymi. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę standardową.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:</u></p> <p>U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby zaleca się zachowanie ostrożności, a także konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego.</p> <p>DZIECI</p> <p>Fluorouracil Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p>	<p>W zależności od stanu pacjenta, reakcji klinicznej na leczenie i nasilenia reakcji toksycznych, może być konieczna zmiana dawki 5-fluorouracylu i odstępów pomiędzy dawkami.</p> <p>Liczba zastosowanych kursów leczenia zależy od decyzji lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.</p>

	GEMCYTABINA	Schemat FOLFIRINOX			
		IRYNOTEKAN	OKSALIPLATYNA	FLUOROURACYL	FOLINIAN WAPNIA
				OSOBY W PODESZŁYM WIEKU Nie jest konieczna zmiana dawekowania.	
<b>Informacje dotyczące mechanizmu działania</b>	<p>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.</p>	<p>IRI jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoiizomazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksylolsterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż IRI w stosunku do oczyszczonej topoiizomazy I i o silniejszym działaniu cytotoksycznym wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoiizomazy I przez IRI lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących widełki 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>	<p>Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową.</p> <p>Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN,kN'] [szczawiano(2-)-kO1, kO2]platyny].</p> <p>Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę.</p> <p>Zarówno in vitro, jak i in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.</p> <p>Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne</p>	<p>Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa przeciwnowotworowo. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA.</p>	<p>Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4-hydroksyfoliowego. Jest on aktywnym metabolitem kwasu foliowego i ważnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia cytostatykami.</p> <p>Folinian wapnia jest często stosowany w celu zmniejszenia działania toksycznego antagonistów kwasu foliowego takich, jak metotreksat, trymetoprym, pirymetamina.</p> <p>Folinian wapnia i antagoniści kwasu foliowego mają ten sam nośnik w transporcie przez błony komórkowe i rywalizują o wejście do komórki, co pobudza wpływ antagonisty. Folinian wapnia wnika do komórki i chroni ją przed toksycznym działaniem antagonistów kwasu foliowego. Folinian wapnia służy jako źródło wcześniej zredukowanego H-4 folinianu; dlatego może ominąć blokadę dla antagonistów kwasu foliowego i dostarczyć substrat dla różnych koenzymów kwasu foliowego.</p> <p>Folinian wapnia uczestniczy w przemianach biochemicznych fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, 5-</p>

	GEMCYTABINA	Schemat FOLFIRINOX			
		IRYNOTEKAN	OKSALIPLATYNA	FLUOROURACYL	FOLINIAN WAPNIA
			powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny, wchodzą w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.		FU) i zwiększa jej działanie cytotoksyczne. 5-FU hamuje syntezę DNA powodując utworzenie kompleksu FdUMP, syntetazy tymidynowej (TS) i kofaktora 5'10' metylenotetrahydrofolinowego (Me-THP).  Synteza DNA nie ulega całkowitemu zahamowaniu, ponieważ zachowane zostaje śladowe uwalnianie TS. LEUCOVORIN Ca TEVA nasila hamowanie syntezy DNA poprzez stabilizację kompleksu FdUMP/TS/Me-THP.  Folinian wapnia może być stosowany dożylnie zapobiegawczo i w leczeniu niedoborów kwasu foliowego w przypadkach, gdy nie można podać kwasu foliowego doustnie, np. w ciężkich zespołach złego wchłaniania i w całkowitym żywieniu pozajelitowym.
<b>Przeciwwskazania</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>Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelita grubego;</li> <li>wcześniej występująca nadwrażliwość na IRI lub na substancje pomocnicze;</li> <li>ciąża i karmienie piersią;</li> <li>stężenie bilirubiny ponad 3x&gt; od GGN;</li> <li>ciężkie zaburzenie czynności szpiku;</li> <li>stan ogólny wg klasyfikacji WHO &gt; 2;</li> <li>jednoczesne stosowanie produktów dziurawca.</li> </ul>	<p>Oksaliplatyna jest przeciwwskazana u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>pacjenteń karmiących piersią,</li> <li>pacjentów z zahamowaną czynnością szp ku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofilii &lt;2x109/l i (lub) liczba płytek krwi &lt;100x109/l,</li> <li>pacjentów z obwodową neuropatią czuciową wraz z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia,</li> <li>pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na fluorouracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>Fluorouracil Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna).</li> <li>U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym.</li> <li>U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych leków przeciwnowotworowych.</li> <li>Leczenia chorób niezłośliwych.</li> </ul> </li> <li>5-fluorouracylu (5-FU) nie wolno podawać w skojarzeniu z</li> </ul>	<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</li> <li>podanie produktu LEUCOVORIN Ca TEVA może maskować zaburzenia hematologiczne, ale</li> <li>jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne.</li> </ul>

	GEMCYTABINA	Schemat FOLFIRINOX			
		IRYNOTEKAN	OKSALIPLATYNA	FLUOROURACYL	FOLINIAN WAPNIA
			(klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.).	brywudyną, sorywudyną i jej analogami. Brywudyna, sorywudyna i jej analogi są silnymi inhibitorami enzymu metabolizującego 5-FU - dehydrogenazy dihydropyrimidyny (DPD)	

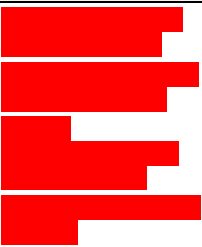
Źródło: ChPL Gemzar, ChPL Irinotecan Polpharma, ChPL Campto, ChPL Irinotecan CSC, ChPL Fluorouracil Accord, ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA

**Należy zauważyć, że spośród wskazanych przez ekspertów technologii alternatywnych jedynie gemcytabina posiada zarejestrowane wskazanie w leczeniu raka trzustki. Stosowanie w raku trzustki pozostałych substancji czynnych wchodzących w skład schematu FOLFIRINOX, w tym irynotekanu, jest wskazaniem wykraczającym poza wskazania zarejestrowane dla produktów leczniczych zawierających te substancje czynne (*off-label*).**

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 5 ekspertów. W odpowiedzi na prośbę Agencji 2 ekspertów przedstawiło stanowiska w przedmiotowej sprawie. Należy przy tym zaznaczyć, iż nie wszyscy eksperci odnosili się do szczegółowych kodów ICD-10 określonych zleceniem MZ. Szczegóły dotyczące przedstawionych opinii prezentuje poniższa tabela.

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ocenianej technologii medycznej

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>Nab-paklitaksel stanowi istotną opcję terapii pacjentów z rakiem trzustki. Stosowanie tego leku w połączeniu z gemcytabiną powiązany jest z wydłużeniem czasu do progresji choroby i co ważniejsze – czasu przeżycia całkowitego pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki. Brakuje istotnych czynników limitujących populację chorych. Profil toksyczności przemawia na korzyść stosowania leku.</p>	<p>Brak badań porównawczych z innymi alternatywnymi schamami – takimi jak FOLFIRINOX – ale nie wpływa to negatywnie na ocenę wartości terapii. Leczenie powinno być dostępne w Polsce.</p>	<p>Finansowanie tego leczenia w programie niestandardowej chemioterapii nie jest odpowiednie i powinno być zmienione na rzecz odpowiedniego programu lekowego, ale w okresie przejściowym należy rozważyć utrzymanie sposobu finansowania leczenia do czasu opracowania warunków programu lekowego. Do warunków koniecznych dla finansowania w programie lekowym należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- określenie kryterium kwalifikacji do leczenia wyłącznie w przypadku przerzutowego raka trzustki (zamiast samego ICD10 / C25.x)</li> <li>- określenie stanu sprawności 0-2</li> <li>- określenie kryterium przeciwwskazań do leczenia</li> </ul> <p>Takie kryteria nie są sprecyzowane w przypadku chemioterapii niestandardowej.</p>
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b> Krajowy Konsultant ds. onkologii klinicznej Centrum Onkologii-Instytut</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Finansowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną powinno zależeć od wyniku analizy wartości klinicznej i ekonomicznej. Wartość nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną jest – na podstawie pośredniego porównania – niższa od schematu FOLFIRINOX. Nie przeprowadzono dotychczas bezpośredniego porównania obu metod.</p>

Źródło: korespondencja



## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21 lipca 2014 r. bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania nab-paklitakselu we wskazaniu rak trzustki.

Przeszukano następujące bazy danych:

- Trip DataBase (zastosowano filtr: *guidelines*),
- Guidelines International Network (GIN),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group.

Przeprowadzono także wyszukiwanie informacji zamieszczonych na stronach następujących agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia

- Australia - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Francja - Prescrire International (ang),
- Belgia - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- Anglia i Walia - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Szkocja - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Niemcy - Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
- USA - American Society of Clinical Oncology (ASCO),
- USA - National Cancer Institute (NCI),
- USA - National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
- European Cancer Observatory (ECO),
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC),
- Polska Unia Onkologii (PUO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),

W trakcie wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odpowiadające zarówno ocenianej substancji czynnej (*nab-paclitaxel* i synonimy) jak i 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) kwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. 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.

Z uwagi na datę pierwszej rejestracji nab-paklitakselu, datę rejestracji tej substancji czynnej w leczeniu raka trzustki oraz datę publikacji wyników badania 3 fazy, zasadnym jest przedstawienie jedynie najnowszych z odnalezionych rekomendacji klinicznych. Wyniki wyszukiwania, po arbitralnym ograniczeniu uwzględniającym datę publikacji dokumentów, pokrywały się z tymi przedstawionymi w raporcie AOTM-OT-431-2/2014 (gdzie przedstawiono rekomendacje opublikowane w przeciągu ostatnich 3 lat, łącznie opisano 5).

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

Tabela 12.Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów złośliwych trzustki

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	UWAGI
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 <u>chorych, którzy nieotrzymywali leczenia neoadjuwantowego włącza się do badań klinicznych, albo poddaje się ich leczeniu adjuwantowemu z zastosowaniem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <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 lub kapecytabiny [kategoria 2B]</li> </ul> <p>Natomiast u chorych otrzymujących leczenie neoadjuwantowe bez nawrotu choroby lub przerzutów zaleca się rozważenie dodatkowej CTH. Leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu 4-8 tyg. od operacji.</p> <p><b>Guz miejscowo zaawansowany nieoperacyjny</b> – metodę leczenia wybiera się w zależności od stanu sprawności:</p> <p><u>I linia leczenia:</u> U chorych z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1, z dobrą kontrolą bólu, zastosowaniem protezowania dróg żółciowych z użyciem stentów oraz z odpowiednim odżywianiem) stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane);</li> <li>- FOLFIRINOX [kategoria 1];</li> <li>- monoterapię GEM;</li> <li>- <b>GEM +nab-paklitaksel [kategoria 1] lub inne terapie skojarzone oparte na GEM;</b></li> <li>- Kapecytabina lub ciągły wlew 5-FU [kategoria 2A]</li> <li>- CRTH może być rozważona u wybranych chorych (u których nie pojawiły się przerzuty w czasie prowadzenia CTH) po wcześniejszym leczeniu odpowiednią CTH. Jednakże nie udowodniono dotychczas poprawy przeżycia u chorych u których po zakończeniu monoterapii GEM zastosowano CRTH.</li> </ul> <p>W przypadku chorych ze złym stanem sprawności podaje się GEM [kategoria I] lub leczenie paliatywne i najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>, BSC)</p> <p><u>II linia leczenia:</u> u chorych z dobrym stanem sprawności stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- włączenie do leczenia eksperymentalnego (preferowane badania kliniczne);</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 (preferowane badania kliniczne);</li> <li>- FOLFIRINOX [kategoria 1];</li> <li>- <b>GEM+: nab-paklitaksel lub erlotynib [kategoria 1];</b></li> <li>- leczenie skojarzone oparte na GEM;</li> <li>- monoterapię GEM [kategoria 1];</li> <li>- kapecytabina lub ciągły wlew 5-FU [kategoria 2B]</li> </ul> <p>Następnie, jeżeli chory zachował dobry stan sprawności jako <u>terapię ratunkową</u> zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- włączenie do leczenia eksperymentalnego (preferowane badania kliniczne);</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><b>Nab-paklitaksel zalecany: w I linii leczenia guzów miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych oraz w chorobie przerzutowej</b></p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	UWAGI
		<p>Zgodnie z opisywanymi wytycznymi NCCN <b>GEM może być stosowania łączenie z: nab-paklitakselem</b> [kategoria 1], erlotynibem [kategoria 1], kapecytabiną, cisplatyną (szczególnie u chorych z podejrzeniem dziedzicznego nowotworu) oraz w schemacie trójlekowym: z docetakselem i kapecytabiną (schemat GTX) [kategoria 2B].</p> <p>[Wszystkie przedstawione rekomendacje należą do kategorii wiarygodności dowodów 2A, chyba że wskazano inaczej.]</p>	
USA	<p><b>NCI 2013</b> National Cancer Institute</p>	<p><b>Leczenie raka trzustki w stadium I i II:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>operacja – radykalne wycięcie trzustki metodą: pankreatoduodenektomii 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+ erlotyn b, lub FOLFIRINOX (5-FU+ Leucovorin+ irynotekan +oksaliplatyna – na podstawie badania II/III fazy, przeprowadzonego na chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki o stanie sprawność 0-1 w skali ECOG).</li> </ol> <p><b>Leczenie raka trzustki w stadium IV:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>leczenie paliatywne – leczenie przeciwbólne (w tym polegające na chirurgicznym przzerwaniu szlaków przewodzenia bólu) oraz leczenie wspomagające; a także paliatywna operacja utworzenia bypassów dróg żółciowych– utworzenie bypassów dróg żółciowych i/lub żołądka, przezskórne radiologiczne umieszczenie stentów dróg żółciowych lub endoskopowe protezowanie dróg żółciowych;</li> <li>chemioterapia – GEM, GEM+ erlotynib, lub FOLFIRINOX (5-FU+ Leucovorin+ irynotekan +oksaliplatyna).</li> </ol> <p><b>Leczenie nawracającego raka trzustki:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>leczenie paliatywne;</li> <li>chemioterapia – FU lub GEM.</li> </ol>	<p>Nie wymienia nab-paklitakselu</p>
Polska	<p><b>PUO 2013</b></p>	<p>Guz operacyjny (chorzy w I i II stopniu zaawansowania) – zaleca się przeprowadzenie radykalnego leczenia operacyjnego. Wykazano, iż uzupełniająca CTH lub CRTH w niewielkim stopniu poprawiają wyniki leczenia wczesnego raka trzustki. Z uwagi na towarzyszący ból poza leczeniem przeciwnowotworowym należy stosować także postępowanie objawowe. Niekiedy stosuje się leczenie neoadiuwantowe, które może doprowadzić do resekcyjności guza. Na poniższym schemacie przedstawiono postępowanie u chorych na raka trzustki w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych [Źródło: PUO 2013].</p>	<p>Nie wymienia nab-paklitakselu</p>

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	UWAGI
		<pre> graph TD     A[Zespół wielodyscyplinarny] --&gt; B[Resekcyjny]     A --&gt; C[Granicznie resekcyjny]     A --&gt; D[Miejscowo zaawansowany, nieresekcyjny]          B --&gt; B1[Laparotomia (laparoscopia, gdy wysokie ryzyko rozsiewu)]     B1 --&gt; B2[Resekcja]     B1 --&gt; B3[Biopsja w przypadkach nieresekcyjnych]     B2 --&gt; B2a[Uzupełniająca CTH, gdy R0]     B2 --&gt; B2b[Uzupełniająca CRTH, gdy R1, ewent. guz głowy trzustki lub o śr. &gt; 3 cm]          C --&gt; C1[Laparoscopia / laparotomia]     C1 --&gt; C2[Leczenie wstępne]     C1 --&gt; C3[Zespołenia omijające]     C2 --&gt; C2a[Ponowna ocena operacyjności]     C2a --&gt; C2b[Resekcja]     C2b --&gt; C2c[Leczenie uzupełniające]     C3 --&gt; C3a[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe]          D --&gt; D1[Zespołenia omijające]     D --&gt; D2[Leczenie wstępne w ramach badań klinicznych]     D1 --&gt; D1a[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe]     D2 --&gt; D2a[Ponowna ocena operacyjności]     D2a --&gt; D2b[Resekcja]     D2a --&gt; D2c[Zespołenia omijające]     D2b --&gt; D2b1[Leczenie uzupełniające]     D2c --&gt; D2c1[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe]          </pre> <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 fluorouracylu 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>	

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	UWAGI
		<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. FOLFIRINOX: oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m<sup>2</sup> 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni;</p> <p>f. Oksaliplatyna z fluorouracylem (2. linia): oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup>, dzień 8. i 22.; folinian wapniowy 200 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; FU 2000 mg/m<sup>2</sup> wlew 24-godzinny i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; co 6 tyg.</p> <p>3. <b>Leczenie paliatywne</b> –jego celem jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. <u>Podstawową metodą leczenia paliatywnego jest CTH.</u> Do niedawna standardem była monoterapia GEM, ponadto badano również stosowanie GEM w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną, nie wykazano jednak jednoznacznie ich wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Natomiast dla terapii skojarzonej GEM i erlotynib wykazano dla 1. linii leczenia marginalne korzyści związane z czasem przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest znacznie wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia. Wykazano również, iż wielolekowa CTH schematem FOLFIRINOX umożliwiła 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 zaleca się rozważenie zastosowania CTH FOLFIRINOX u wszystkich chorych na przerzutowego raka trzustki będących w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej.</p> <p>Jako II linię leczenia (u chorych leczonych wcześniej GEM) zaleca się rozważenie CTH: FU z oksaliplatyną, jednakże skuteczność takiego 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 2004 r.): Zalecaną praktyką jest stosowanie połączenia CTH i RTH. Zalecanym lekiem do stosowania w połączeniu z RTH jest 5-FU podawana w postaci bolusu lub wlewu dożylnego, bądź GEM. Monoterapia GEM jest dopuszczalną metodą leczenia.</p> <p><b>Zastosowanie GEM w zaawansowanym raku trzustki</b> (rekommendacja z 2005 r. zarchiwizowana w 2005 r.) Rekomenduje się podawanie GEM u chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka trzustki. Wykazano bowiem poprawę przeżycia w tej populacji chorych.</p> <p><b>Zastosowanie schematu FOLFIRINOX jako I linii leczenia w przerzutowym raku trzustki</b> (ang. <i>metastatic pancreatic adenocarcinoma</i>, MPA): Schemat FOLFIRINOX jest zalecany jako I linia leczenia u chorych dorosłych z MPA, o stanie sprawności 0-1 w skali ECOG oraz poziomem</p>	Nie wymienia nab-paklitakselu

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	UWAGI
		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 we 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, kapecytabiną, irynotekanem, 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. Wyniki badań dla terapii skojarzonej GEM z kapecytabiną są niejednoznaczne;</li> <li>- schemat FOLFIRINOX może być rozważony do stosowania u chorych ≤ 75 r.ż. z dobrym stanem sprawności (0 lub 1) oraz poziomem bilirubiny ≤ 1,5 GGN (górną granicę normy) (dla tego schematu wykazano poprawę OS u chorych z rakiem trzustki w stadium IV);</li> <li>- możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej GEM z erlotynibem, jednakże leczenie erlotynibem należy kontynuować jedynie w przypadku wystąpienia wysypki skórnej w ciągu pierwszych 8 tyg. leczenia;</li> <li>- <u>II linia</u>: leczenie skojarzone 5-FU z oksaliplatyną może być rozważone jako II linia leczenia, gdy w I linii stosowano GEM w monoterapii, natomiast jeżeli jako I linię leczenia chory otrzymywał CTH w schemacie FOLFIRINOX, po progresji należy rozważyć podawanie GEM jako II linii leczenia.</li> </ul>	Nie wymienia nab-paklitaxselu

\* 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. Poziomy 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.

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 zaawansowanych, 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. 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.

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.

**W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że NICE jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla nab-paklitakseku w skojarzeniu z gemcytabiną stosowanych w nieleczonym przerzutowym raku trzustki. Datę publikacji dokumentu pt. "Paclitaxel formulated as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for treating previously untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas" przewidziano na styczeń 2015 roku.**

Źródło: <http://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG453>

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

W dniu 21 lipca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych nab-paklitakseku w rakach trzustki. Niesystematycznie przeszukano strone internetowe m.in.:

- Haute Autorité de Santé (HAS, Francja),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Wielka Brytania),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia),
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgia),
- Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja),
- Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Niemcy),
- Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA, Austria),
- Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Ontario, Kanada),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Kanada),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia).

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe związane z ocenianą substancją czynną, tj. nab-paklitakselem (*nab-paclitaxel*, *nabpaclitaxel*, *paclitaxel albumin-bound nanoparticles*).

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2014	Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki	<b>Rekomendacja negatywna.</b> W randomizowanym otwartym badaniu III fazy, nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną wydłużył medianę całkowitego czasu przeżycia o 1,8 miesiąca w porównaniu do samej gemcytabiny. Uzasadnienie firmy Celgene dot. kosztów leczenia w stosunku do jego korzyści nie było wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2014	Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki – wniosek o wpis na listę SECTION 100 (Efficient Funding of Chemotherapy)	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami (lek dostępny na specjalnych warunkach).</b></p> <p>PBAC przyjął, że leczenie nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną dla niektórych pacjentów powoduje znaczną poprawę skuteczności nad gemcytabiną w monoterapii. PBAC uznał, że przedłożone dane kliniczne wykazały korzyści w przeżyciu całkowitym (OS) i przeżyciu bez progresji choroby (PFS). Zauważa też znaczną toksyczność i działania niepożądane związane z terapią skojarzoną nab-paklitakselem wraz z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii, w szczególności występowanie neutropenii, zmęczenia i neuropatii obwodowych, a w konsekwencji wpływ na jakość życia pacjenta. PBAC uznał, że brak danych dot. jakości życia był istotnym ograniczeniem.</p> <p>PBAC uznał, że roszczenie o wyższości (superiority) w skuteczności terapii skojarzonej nab-paklitakselem i gemcytabiną nad gemcytabiną było odpowiednio wspierane przez dowody naukowe, ale wyższość (superiority) w odniesieniu do bezpieczeństwa nie.</p>

**W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla nab-paklitakseku w skojarzeniu z gemcytabiną stosowanego w I linii leczenia w przerzutowym raku trzustki. Datę spotkania, podczas którego podjęta zostanie decyzja o refundacji leku, zaplanowano na 3 września 2014 r.**

Źródło: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1999>

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 14. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

Typ rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			POZ	POZ z ograniczeniami	NEG	UWAGI
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014	x			Nab-paklitaxsel zalecany w I linii leczenia guzów miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych oraz w chorobie przerzutowej
	USA	NCI 2013		nd		Nie wymieniają nab-paklitakselu (przy czym należy mieć na uwadze, iż wyniki badania 3 fazy zostały opublikowane dopiero w 2013 co może mieć wpływ na brak uwzględnienia ocenianej substancji czynnej w odnalezionych rekomendacjach)
	Kanada	Ontario 2013 i 2011		nd		
	Świat	ESMO-ESDO 2012		nd		
	Polska	PUO 2011		nd		
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2014			x	Brak akceptacji SMC stosunku kosztów leczenia do jego korzyści
	Australia	PBAC 2014		x		PBAC uznał, że roszczenie o wyższości (superiority) w skuteczności terapii skojarzonej nab-paklitakselem i gemcytabiną nad gemcytabiną było odpowiednio wspierane przez dowody naukowe, ale wyższość (superiority) w odniesieniu do bezpieczeństwa nie.

POZ – rekomendacja pozytywna, NEG – rekomendacja negatywna



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono pisemnie do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z prośbą o przekazanie danych dotyczących m.in. kosztów ocenianej interwencji w ostatnich latach. Mimo ponownienia prośby, nie otrzymano danych od NFZ dotyczących stanu finansowania nab-paklitakselu we wnioskowanych wskazaniach.

Obecnie na wykazie leków refundowanych nie znajduje się żaden produkt leczniczy zawierający nab-paklitaksel.

### 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 FOLFIRINOX. Zarówno monoterapia GEM jak i leczenie z zastosowaniem FOLFIRINOX jest rekomendowane w zagranicznych wytycznych klinicznych.

Szczegółowe wskazania, w których powyższe substancje czynne są refundowane zostały określone w poszczególnych załącznikach do Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).

Analiza załączników dla substancji czynnych wykazała, iż irynotekan, oksaliplatyna i fluorouracyl są finansowane w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu ICD-10: C25 i wszystkich jego rozwinięciach, zaś folinian wapniowy – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji o refundacji

Dodatkowo, w ramach finansowania ze środków publicznych leczenia nowotworów trzustki, działa program lekowy: *Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)*, jednak rozpoznanie, którego dotyczy nie jest przedmiotem niniejszej oceny.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancje czynne: gemcytabina oraz irynotekan, oksaliplatyna, folinian wapniowy, fluorouracyl.

## GEMCYTABINA

Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną gemcytabina – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), Załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wys. dopłaty świadcze niobiorcy
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958		36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965		372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200		19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224		69,12	72,58	72,58	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143		135	141,75	141,75	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990765577		18,36	19,28	19,28	C.28.a.	bezpłatne	0
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzju, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584		70,2	73,71	73,71	C.28.a.	bezpłatne	0
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzju, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868		124,2	130,41	130,41	C.28.a.	bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297		20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072		19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089		99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096		140,4	147,42	147,42	C.28.a.	bezpłatne	0
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102		198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052		37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076		189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998		37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032		189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049		378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0

## Składniki schematu FOLFIRINOX

### IRYNOTEKAN

Tabela 16. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną irynotekan – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 14.56), Załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wys. dopłaty świadczeniobiorcy
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176		237,39	249,26	249,26	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183		651,02	683,57	683,57	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059		20,44	21,46	21,46	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066		47,19	49,55	49,55	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172		267,84	281,23	281,23	C.35.a.; C.35.b.	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600		160,92	168,97	168,97	C.35.a.; C.35.b.	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.a.; C.35.b.	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.a.; C.35.b.	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.a.; C.35.b.	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.a.; C.35.b.	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.a.; C.35.b.	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.a.; C.35.b.	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.a.; C.35.b.	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.a.; C.35.b.	bezpłatne	0

OKSALIPLATYNA

Tabela 17 Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną oksaliplatyna – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), Załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wys. dopłaty świadcze niobiorcy
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254		81	85,05	85,05	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990827381		151,2	158,76	158,76	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990084852		37,8	39,69	39,69	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990084869		70,2	73,71	73,71	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990683291		140,4	147,42	147,42	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151		43,74	45,93	42,53	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168		81	85,05	85,05	C.46.	bezpłatne	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206		154,44	162,16	162,16	C.46.	bezpłatne	0

FOLINIAN WAPNIOWY

Tabela 18 Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną folinian wapniowy – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), Załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wys. dopłaty świadczeniobiorcy
Calcii folinas	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990885077	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	27	28,35	28,35	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiol.a 10 ml	5909990885084		135	141,75	141,75	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	5909990042043		48,6	51,03	51,03	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990042050		71,28	74,84	74,84	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	5 amp.a 3 ml	5909990356515		27,22	28,58	28,58	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	5909990356522		81,54	85,62	85,62	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	5909990356546		32,61	34,24	34,24	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 kaps.	5909990356713		21,6	22,68	22,68	C.0.02.	bezpłatne	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990750412		101,52	106,6	106,6	C.0.02.	bezpłatne	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991117511		20,52	21,55	21,55	C.0.02.	bezpłatne	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991117528		36,72	38,56	38,56	C.0.02.	bezpłatne	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991117566		90,72	95,26	95,26	C.0.02.	bezpłatne	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991117597		163,08	171,23	171,23	C.0.02.	bezpłatne	0

FLUOROURACYL

Tabela 19 Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną fluorouracyl – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), Załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wys. dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	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
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990900961		34,56	36,29	36,29	C.26.	bezpłatne	0

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Metodologia analizy klinicznej

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.): Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano specyficzną dla opracowań wtórnych bazę *Centre for Reviews and Dissemination*. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące ocenianych technologii medycznych oraz analizowanego wskazania.

Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych.

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

Tabela 20. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rozpoznaniem nowotworu złośliwego trzustki. <b>Komentarz analityka AOTM:</b> wg zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy następujących rozpoznań wg kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.8, 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.	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia.
<b>Interwencja</b>	Nab-paklitaksel	Inna niż określona w kryteriach włączenia.
<b>Komparator</b>	Nie określono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie określono	Nie określono
<b>Typ badania</b>	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 i II 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 poglądowe.
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publ kacje w językach: angielskim, polskim;</li> <li>badania na ludziach;</li> <li>publ kacje dla których były dostępne abstrakty oraz pełne teksty</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia;</li> <li>badania publ kowane 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 odnaleziono i włączono do analizy klinicznej:

- 1 RCT 3 fazy (Hoff 2013) porównujące terapię skojarzoną nab-paklitakselem z gemcytabiną w porównaniu z monoterapią gemcytabiną w populacji chorych na przerzutowego raka trzustki;
- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą wyników dla schematów chemioterapii w zaawansowanym raku trzustki.

Charakterystyka dowodów naukowych została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w rozpoznaniu gruczolakoraka trzustki dla nab-paklitaxelu

Badanie (źródła)	Metodyka	Populacja	Interwencje		Oceniane punkty końcowe
			Badana (N-PTX+GEM)	Kontrolna (GEM)	
<p><b>MPACT (na podstawie publikacji Hoff 2013 i raportu EMA 2013)</b></p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie 3 fazy.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i> Randomizacja: 1:1 Okres randomizacji: 8.05.2009-14.04.2012 Data odcięcia: 17.09.2012 Zaślepienie: NIE Cross-over: NIE Liczba pacjentów: N=861, w tym: N-PTX+GEM: n=431 GEM: n=430 Opis utraty chorych: TAK Analiza ITT: TAK Jakość: 3/5 pkt w skali Jadad (utrata punktów za brak zaślepienia)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>Stan sprawności wg skali Karnofsky <math>\geq</math> 70</li> <li>Brak wcześniejszej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej (dopuszczalne wcześniejsze leczenie 5-FU lub gemcytabiną jako uczulacz promieniowania w terapii adjuwantowej jeżeli pacjent otrzymał leczenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją).</li> <li>Cytologicznie lub histologicznie potwierdzony przerzutowy gruczolakorak trzustki mierzalny wg kryteriów RECIST (diagnoza <math>\leq</math> 6 tyg. przed randomizacją)</li> <li>Odpowiednia funkcja nerek, wątroby oraz szpiku kostnego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzuty do mózgu, chyba że leczone i kontrolowane od co najmniej 3 miesięcy</li> <li>Tylko lokalnie zaawansowana choroba</li> <li>Spadek <math>\geq</math> 10% w skali Karnofsky pomiędzy wizytą początkową i 72 godz. przed randomizacją</li> <li>Choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat, z wyłączeniem raka in situ podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry, pacjenci z innymi nowotworami (poza chroniczną białaczką) byli kwalifikowani jeśli uzyskali wyleczenie w wyniku samej operacji lub operacji i radioterapii i jeśli nie wystąpił nawrót przez co najmniej 5 lat</li> <li>Aktywne niekontrolowane infekcje wymagające terapii systemowej</li> <li>Poważna operacja &lt; 4 tyg. przed rozpoczęciem badania</li> <li>Wysokie ryzyko kardiologiczne</li> <li>Historia z chorobami płuc, chroniczną białaczką</li> <li>Ciąża i karmienie piersią;</li> </ul> <p><b>Uczestnicy badania (ogółem):</b> Wiek: mediana 63 lata (zakres 27-88), z czego 58% &lt; 65 r.ż., 42% <math>\geq</math> 65 r.ż Płeć: K=42%, M=58% Rasa: azjatycka-2%, czarna-4%, biała-87%, latynoska-6%, inna-1% Region: Australia-14%, Europa Wschodnia-15%, Europa Zachodnia-9%, Ameryka Północna-63% Stan sprawność wg skali Karnofsky: wynik 100-16%, 90-44%, 80-32%, 70-7%, 60&lt;1% Lokacja nowotworu: głowa trzustki-43%, trzon-31%, ogon-25%, nieznaną-1% Przerzuty: wątroba-84%, płuco-39%, otrzewna-3% Liczba przerzutów: 1-6%, 2-47%, 3-32%, &gt;3-14%</p>	<p><b>Abraxane (nab-paklitaxel) w połączeniu z gemcytabiną</b></p> <p><b>Cykl 1:</b> 30-40 min. infuzja dożylna nab-paklitaxelu w dawce 125mg/m<sup>2</sup>, następnie infuzja gemcytabiny w dawce 1000mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 8, 15, 29, 36, 43</p> <p><b>Kolejne cykle:</b> leczenie było administrowane w dniach: 1, 8 i 15 co 4 tyg.</p> <p><b>Mediana czasu trwania leczenia</b> wynosiła 3,9 miesiące (zakres od 0,1 do 21,9), przy czym 32% pacjentów było leczonych przez okres co najmniej 6 miesięcy.</p>	<p><b>Gemcytabina</b></p> <p><b>Cykl 1:</b> Gemcytabina w dawce 1000mg/m<sup>2</sup> tygodniowo przez 7 z 8 tyg.</p> <p><b>Kolejne cykle:</b> leczenie było administrowane w dniach: 1, 8 i 15 co 4 tyg.</p> <p><b>Mediana czasu trwania leczenia</b> wynosiła 2,8 miesiące (zakres od 0,1 do 21,5), przy czym 15% pacjentów było leczonych przez okres co najmniej 6 miesięcy.</p>	<p><b>I rządowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS - definiowany jako czas od daty randomizacji do daty zgony (z każdej przyczyny)</li> </ul> <p><b>II rządowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS</li> <li>ORR</li> <li>Wskaźnik kontroli choroby (np., SD <math>\geq</math> 16 tyg., potwierdzona PR i CR)</li> <li>Czas do niepowodzenia leczenia (TTF, time to treatment failure)</li> <li>Zmiana poziomu CA19-9</li> </ul> <p><b>PK dot. bezpieczeństwa</b></p> <p><b>Brak oceny jakości życia</b></p>



Tabela 22 Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej dla nab-paklitaxelu

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																		
<b>Gresham 2014</b>	<p>Metaanaliza badań RCT oraz abstraktów z głównych spotkań naukowych, które zidentyfikowano w czasie przeglądu systematycznego baz: PubMed, Embase and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library opublikowane od 1.01.2002 do 31.01.2013 roku.</p> <p><u>Analiza:</u> metaanaliza sieciowa Bayesa przez wspólny komparator GEM</p>	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b></p> <p><u>Badania:</u> RCT z co najmniej dwoma ramionami porównujące różne schematy chemioterapii, RCT porównujące chemioterapię zarówno w postaci monoterapii lub w terapii skojarzonej włączano wtedy, gdy są albo bezpośrednio albo pośrednio połączone z komparatorem odniesienia GEM i jeśli włączono przynajmniej 50 pacjentów na ramieniu</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki, kwalifikujący się do I linii leczenia</p> <p><u>Interwencja:</u> chemioterapii jedno lub wieloskładnikowa w porównaniu head-to-head do komparatora</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> OS, PFS, bezpieczeństwo (w tym 3.-4. stopień gorączki neutropenicznej, neutropenii, wymiotów, biegunki, osłabienia, neuropatii czuciowej)</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b></p> <p><u>Badania:</u> RCT z co najmniej 50% pacjentów z lokalnie zaawansowaną chorobą bez przerzutów w ramionach badania; RCT dotyczące RTH, badania 2 fazy</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z innym nowotworem niż gruczolowy rak trzustki (w tym z nowotworami neuroendokrynnymi)</p>	<p>Ostatecznie do analizy włączono 23 badania dotyczące 19 różnych schematów leczenia stosowanych w grupie 9989 pacjentów, jednakże <b>w grupie włączonych badań dla nab-paklitaxelu znalazł się jedynie abstrakt badania Hoff 2013</b></p> <p><u>Wyniki i wnioski na podstawie porównań pośrednich:</u></p> <p>Autorzy podsumowują, że stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRINOX,</li> <li>• GEM/cisplatyna/epirubicyna/5FU,</li> <li>• GEM/nab-paklitaxel,</li> <li>• GEM/erlotyn b + /-bewacyzumab,</li> <li>• GEM/kapecytabina</li> <li>• GEM/oksalipatyna</li> </ul> <p>było związane ze statystycznie istotną poprawą w OS i PFS w stosunku do samej gemcytabiny i kilku innych zabiegów. Terapie skojarzone miały większe ryzyko toksyczności stopnia 3-4 w porównaniu do samej gemcytabiny.</p> <p><b>Wyniki porównania dla schematu z udziałem nab-paklitaxelu:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>OS</th> <th>zyskane przeżycie*</th> <th rowspan="2">IS</th> <th>PFS</th> <th>zyskane przeżycie bez progresji*</th> <th rowspan="2">IS</th> </tr> <tr> <th>HR (95% CI)</th> <th>miesiące (95% CI)</th> <th>HR (95% CI)</th> <th>miesiące (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>FOLFIRINOX vs N-PTX+GEM</b></td> <td>0,79 (0,59-1,05)</td> <td>1,46(-0,27-3,81)</td> <td>nie</td> <td><u>0,68 (0,51-0,91)</u></td> <td><u>1,54 (0,32-3,16)</u></td> <td>tak</td> </tr> </tbody> </table> <p>* liczone jako [(mediana OS dla GEM/HR)-mediana OS dla GEM] lub [(mediana PFS dla GEM/HR)-mediana PFS dla GEM]</p> <p>IS – istotność statystyczna</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Autorzy stwierdzają, że wobec braku badań head-to-head, przeprowadzono analizę mieszanego leczenia w celu uzyskania wysokiej jakości informacji o skuteczności i bezpieczeństwie każdego leczenia. Wyniki wskazują, że niektóre terapie skojarzone mogą oferować większe korzyści w leczeniu zaawansowanego raka trzustki niż inne. Aby dokładniej wyjaśnić korzyści i szkody z tytułu stosowania różnych kombinacji chemioterapii, wymagane są rygorystycznie przeprowadzone badania porównawcze lub sieciowa metaanaliza danych zebranych z poziomu pacjentów.</p>		OS	zyskane przeżycie*	IS	PFS	zyskane przeżycie bez progresji*	IS	HR (95% CI)	miesiące (95% CI)	HR (95% CI)	miesiące (95% CI)	<b>FOLFIRINOX vs N-PTX+GEM</b>	0,79 (0,59-1,05)	1,46(-0,27-3,81)	nie	<u>0,68 (0,51-0,91)</u>	<u>1,54 (0,32-3,16)</u>	tak
	OS	zyskane przeżycie*	IS		PFS	zyskane przeżycie bez progresji*		IS													
	HR (95% CI)	miesiące (95% CI)		HR (95% CI)	miesiące (95% CI)																
<b>FOLFIRINOX vs N-PTX+GEM</b>	0,79 (0,59-1,05)	1,46(-0,27-3,81)	nie	<u>0,68 (0,51-0,91)</u>	<u>1,54 (0,32-3,16)</u>	tak															

**Z uwagi na treść zlecenia Ministra Zdrowia, w którym m.in. wskazano, iż od 1 lipca 2014 r. w leczeniu raka trzustki objęto refundacją irynotekan w schemacie FOLFIRINOX, w niniejszym raporcie przytoczono także dowody naukowe przedstawione w raporcie AOTM-OT-431-2/2014 dla irynotekanu, tj.:**

- Opracowania wtórne: 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*).
- Badania pierwotne:
  - 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*).
  - 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*).

W ramach wyszukiwania do raportu AOTM-OT-431-2/2014 nie odnaleziono badań w których irynotekan byłby stosowany (w monoterapii lub skojarzeniu) w leczeniu chorych na pNEN.

Charakterystyka dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTM-OT-431-2/2014 dla irynotekanu znajduje się w tabelach poniżej.

Tabela 23. Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej dla irynotekanu (fragment raportu AOTM-OT-431-2/2014)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<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 albo doustnie.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> wykluczano publikacje o nieporównywalnych PK,</p> <p><b>Metodyka:</b> prospektywne badania, RCT, wykluczano badania nieporównawcze, inne niż prospektywne</p> <p><b>Inne:</b> publikacje tylko w języku angielskim</p>	<p>Ostatecznie do analizy włączono 34 badania RTC, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>dla irynotekanu:</b> 3 badania RCT, które porównywały schemat CTH: gemcytabina+ irynotekanu (GEMIRI) vs gemcytabina w monoterapii (badania III fazy: <i>Rocha Lima 2004</i>, <i>Stathopoulos 2006</i>);</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 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 wyszukiwanie objęło również</p>	<p><b>Populacja:</b> histologiczna lub cytologiczna diagnoza gruczolakoraka trzustki, lokalnie zaawansowana lub przerzutowa choroba</p> <p><b>Interwencja:</b> dwulekowa</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> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>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 rzędownymi PK były: odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR, definiowana jako liczba częściowych oraz całkowitych odpowiedzi) oraz toksyczność.</p>	<p>cytotoksyczna CTH oparta na GEM, w przypadku gry podawano równoczesne 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. Randomizacja musiała odbyć się najpóźniej 1 stycznia 1965 r.</p> <p><b>Inne:</b> brak ograniczeń językowych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 badania porównujące GEM w monoterapii vs GEM+ pochodne kamptotecyny (do których zalicza się IRI oraz 5-FU). Wśród 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</li> </ul> <p><u>Wnioski i wyniki:</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 oksaliplatyną) 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 maj 2009r. Zidentyfikowano 516</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 dwulekową cytotoksyczną CTH</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> </ul> <p><b>Wyniki MA (dla GEMIRI vs. GEM): zarówno dla 6-mies. OS jak również 1-rocznego OS różnica pomiędzy</b></p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>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>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><b>grupami dla ryzyka względnego zgonu (RR) nie była istotna statystycznie.</b> 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).</p> <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 wyniósł 67,7% względem 59,4% w grupie GEM, natomiast dla 1-rocznego OS odpowiednio: 31,8% vs. 37,2%;</li> <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 dwuskładnikowej, 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

\*\* 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

Tabela 24. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej w rozpoznaniu gruczolakoraka trzustki dla irynotekanu (fragment raportu AOTM-OT-431-2/2014)

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>Ciąża 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,</li> <li>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>
				<p>Każda z interwencji była podawana do chwili progresji choroby, wystąpienia dużej toksyczności lub cofnięcia zgody pacjenta na udział w badaniu. Po wykluczeniu z badania pacjenci byli obserwowani (co miesiąc przez 1 rok a następnie co 3 miesiące) w zakresie ich przeżycia oraz innych terapii przeciwnowotworowych aż do ostatniego pacjenta leczonego schematem GEMIRI który przerwał terapię</p>			

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</math> 1500/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi <math>\geq</math> 100000/mm<sup>3</sup>);</li> <li>prawidłowa funkcja wątroby (bilirubina <math>\leq</math> 1,5x 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>U chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie rekomendowano jego podawanie przez 6 mies.</p>			

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
<p><b>Gourgou-Bourgade 2013</b></p> <p>(PRODIGE 4/ACCORD 11)</p> <p>I linia leczenia</p>	<p>FOLFIRINOX, N=171 GEM, N=171</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 <i>Conroy 2011</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z mierzalnym przerzutowym gruczolakorakiem trzustki;</li> <li>stan sprawności w skali ECOG: 0-1;</li> <li>brak wcześniejszej CTH</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria zostały opisane dla publikacji <i>Conroy 2011</i></p>	<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, wieloośrodkowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL (data odcięcia wyników dla analizy jakości życia: 16 kwietnia 2010 jest tą samą datą jak dla pozostałych PK związanych, analizowanych w badaniu <i>Conroy 2011</i>)</li> </ul>
<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); 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 szpiku 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 aspartylowej 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>cięża 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; 3\ 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\text{st. C}</math> 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 obiektywnych odpowiedzi), OS, toksyczność</li> </ul>	



Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
Yi 2009 II linia leczenia	IRI, N=33 w tym: mediana wieku: 59 lat (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>Wiek ≤ 75 lat;</li> <li>Histologicznie potwierdzony zaawansowany rak trzustki;</li> <li>Progresja po wcześniejszej (jednej) CTH opartej na GEM, stosowanej w leczeniu choroby zaawansowanej;</li> <li>PS wg ECOG ≤2;</li> <li>Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany poza guzem pierwotnym;</li> <li>Odpowiednia funkcja: szpiku (liczba neutrofilii &gt; 1500/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi &gt; 100 000-mm<sup>3</sup>), wątroby (AST/ALT ≤ 2,5xGGN, bilirubina ≤ 1,5mg/dl), nerek (klirens kreatyniny ≥ 60ml/min lub kreatynina ≤ GGN);</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowane przerzuty w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu;</li> <li>Inne nowotwory (za wyjątkiem: innym niż czerniak skóry lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>);</li> <li>Intensywna RTH w przebiegu ostatnich 4 tyg.;</li> <li>Niekontrolowane współwystępujące choroby i/lub aktywne zakażenia.</li> </ul>	<b>BADANIE 1R: IRYNOTEKAN w II linii leczenia</b>		Prospektywne, II fazy, jednoośrodkowe,	<ul style="list-style-type: none"> <li>I rzędowy PK: wskaźnik kontroli choroby (OR-objektywna odpowiedź+SD);</li> </ul>
IRI podawany i.v. w 90 min wlewie począwszy od dawki 150mg/m <sup>2</sup> , każdy z cykli był powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, bądź odmówienia przez pacjenta dalszego leczenia.							

Publikacja (badanie)	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
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 1,2mg/dl</math>, klirens kreatyniny <math>\geq 60 ml/min</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bd</li> </ul>	<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

Z uwagi na fakt, że badania dla irynotekanu zawierały porównanie z gemcytabiną, analityk AOTM przeprowadził analizę heterogeniczności dostępnych dowodów naukowych dla nab-paklitakselu i irynotekanu pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator (gemcytabina w monoterapii).

Analiza wykazała różnice w metodologii poszczególnych badań. W szczególności należy zwrócić uwagę na heterogeniczność w populacjach pacjentów kwalifikowanych do włączenia do badania. Odmienny w poszczególnych publikacjach był również sposób prezentacji wyników dla poszczególnych punktów końcowych. Wobec zaistniałych niezgodności niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator pomiędzy nab-paklitaksem w terapii skojarzonej a irynotekaniem w terapii skojarzonej, dlatego też wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla każdej interwencji.

Należy przy tym zaznaczyć, że wobec wyników przeprowadzonej analizy heterogeniczności dla odnalezionych dowodów naukowych, na wiarygodne wnioskowanie o skuteczności technologii będącej przedmiotem niniejszej oceny, tj. nab-paklitakselu, pozwala jedynie badanie Hoff 2013 bezpośrednio porównujące N-PTX+GEM vs GEM.

Dodatkowo, ekspert kliniczny ( ), który przekazał Agencji opinię w przedmiotowej sprawie, wskazał, iż w ocenianych wskazaniach w 95-98% przypadków stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub w schemacie z cisplatyną/oksaliplatiną, zaś schemat FOLFIRINOX zawierający irynotekan jedynie w 2-5% przypadków. W swoim stanowisku zaznacza również, że badanie wykazujące większą skuteczność schematu FOLFIRINOX (co podkreślono również w zleceniu Ministra Zdrowia) było prowadzone w innej populacji chorych, wysoce preselekcjonowanej.

Wobec powyższego, a także z uwagi na fakt, że stosowanie irynotekanu w raku trzustki jest wskazaniem wykraczającym poza wskazania zarejestrowane dla produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną (*off-label*), za właściwy dla nab-paklitakselu komparator przyjęto gemcytabinę i w konsekwencji w dalszej części analizy skupiono się na szczegółowym przedstawieniu wyników dla porównania N-PTX+GEM vs GEM, a wyniki dla irynotekanu, zawarte w raporcie AOTM-OT-431-2/2014, podano jedynie informacyjnie.

#### Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- odnaleziono 1 badanie RCT 3 fazy dla zastosowania nab-paklitakselu w terapii skojarzonej z gemcytabiną w porównaniu do monoterapii gemcytabiną w leczeniu przerzutowych raków trzustki;
- nie odnaleziono badań z randomizacją bezpośrednio porównujących nab-paklitaksel i irynotekan (w tym w schemacie FOLFIRINOX);
- 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.

#### Ograniczenia analizy:

- Według zlecenia MZ niniejsza ocena dotyczy rozpoznania nowotworów złośliwych trzustki, zgodnych z kodami ICD-10: C25, C25.0, C25.8, 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 (dla irynotekanu) 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). Z uwagi na powyższe wyniki 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 (dla irynotekanu). 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.

## 6.2. Wyniki analizy klinicznej

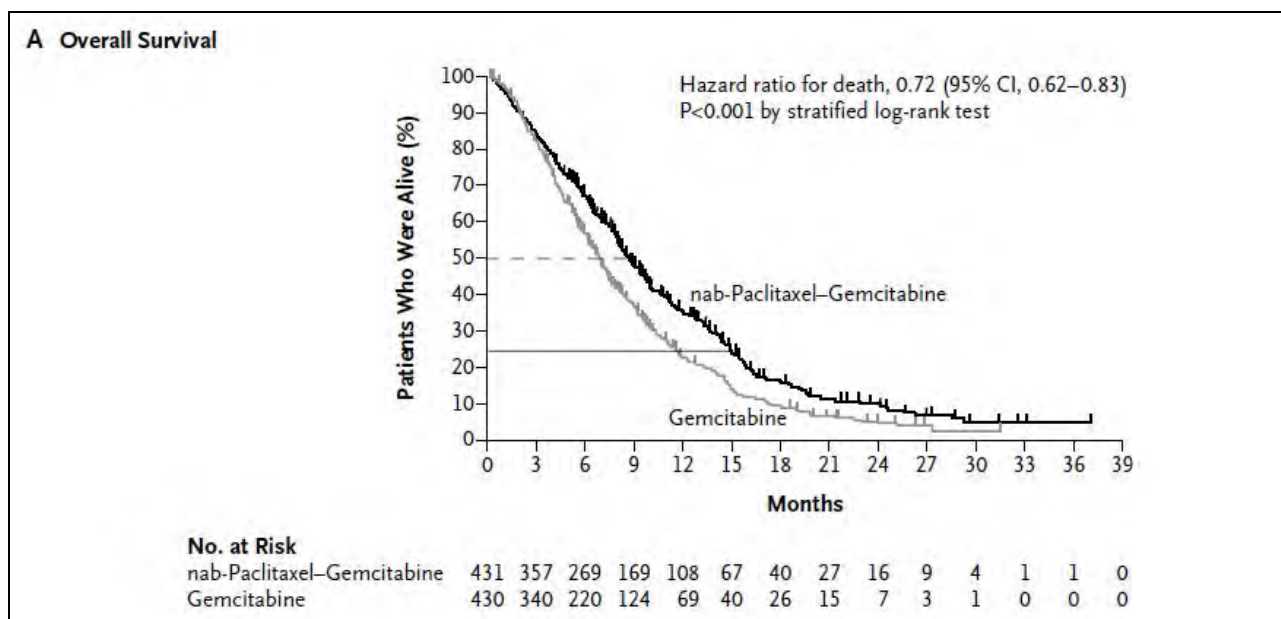
### 6.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

#### 6.2.1.1. NAB-PAKLITAKSEL

##### Przeżycie całkowite (OS)

Analiza przeżycia na podstawie 692 zgonów (80%) pacjentów, w tym 333 w grupie nab-paklitaksel+gemcytabina (77%) i 359 w grupie gemcytabiny (83%). W populacji ITT (*intention-to-treat*), mediana przeżycia wyniosła 8,5 miesiące (95% przedział ufności [CI], 7,89 do 9,53) w grupie N-PTX+GEM w porównaniu z 6,7 miesiące (95% CI: od 6,01 do 7,23) z grupą GEM (współczynnik ryzyka zgonu, 0,72, 95% CI, od 0,62 do 0,83,  $p < 0,001$ ).

Rysunek 1 Przeżycie całkowite – źródło Hoff 2013



W punkcie czasowym, w którym 25% pacjentów były żywych, przeżycie było dłuższe w grupie N-PTX+GEM niż w grupie GEM (14,8 miesiące vs 11,4 miesiące). Dane podlegały cenzurowaniu jeśli pacjenci żyli w czasie analizy lub zostali utraceni z obserwacji.

Dane dla 23% pacjentów były cenzurowane o przetrwanie w grupie N-PTX+GEM, w porównaniu z danymi dla 17% pacjentów w grupie GEM, z medianą obserwacji 9,1 miesiąca (zakres od 0,1 do 36,9) i 7,4 miesiące (zakres od 0,0 do 31,3), odpowiednio.

W 1-letnie i 2-letnie przeżycia były istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych nab-paklitaksem wraz z gemcytabiną niż samą gemcytabiną.

Tabela 25 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (populacja ITT) – na podstawie Hoff 2013

OS	N-PTX+GEM	GEM	HR zgonu	Wartość p
	n=431	n=430	(95% CI)	
Mediana OS (miesiące (95% CI))	8,5 (7,9-9,5)	6,7 (6,0-7,2)	<b>0,72 (0,62-0,83)</b>	<0.001
Przeżycie (% (95% CI)):				

OS	N-PTX+GEM	GEM	HR zgonu	Wartość p
	n=431	n=430	(95% CI)	
6 miesięcy	67 (62–71)	55 (50–60)		<0.001
12 miesięcy	35 (30–39)	22 (18–27)		<0.001
18 miesięcy	16 (12–20)	9 (6–12)		0.008
24 miesiące	9 (6–13)	4 (2–7)		0.02

Przeprowadzona analiza regresji Coxa przeżycia wraz z czynnikami stratyfikacji jako zmiennymi wykazała, że oprócz znaczącego wpływu leczenia N-PTX+GEM, ze współczynnikiem ryzyka zgonu wynoszącym 0,71 (95% CI, od 0,61 do 0,83,  $p < 0,001$ ), niezależnymi czynnikami predykcyjnymi przeżycia były: wynik w skali Karnofskiego, obecność lub brak przerzutów do wątroby.

Współczynnik wykorzystania kolejnej terapii przeciwnowotworowej balansował między grupami: 38% w grupie nab-paklitaksel+gemcytabina i 42% w grupie gemcytabiny. W ramach badania dopuszczono możliwość przejścia pacjentów z grupy gemcytabiny do grupy otrzymującej schemat z nab-paklitaksem. W sumie 27 pacjentów (6%) z grupy gemcytabiny przeszło do grupy leczonej z wykorzystaniem nab-paklitakselu. Gdy dane dotyczące przeżycia były cenzurowane w chwili rozpoczęcia kolejnej terapii, czas przeżycia był znacząco dłuższy u pacjentów leczonych nab-paklitaksem wraz z gemcytabiną niż samą gemcytabiną (mediana przeżycia, 9,4 miesiąca vs 6,8 miesiące; współczynnik ryzyka zgonu, 0,68, 95 % CI, od 0,56 do 0,82,  $p < 0,001$ ).

#### Komentarz analityka AOTM:

Na podstawie wykresu dla OS przedstawionego w publikacji Hoff 2013, Agencja przeprowadziła obliczenia średniej OS z wykorzystaniem programu PlotDigitizer. Prześledzono krzywe wykresu wskazując poszczególne punkty, a następnie na podstawie pól powierzchni pod krzywymi obliczono średnie OS dla N-PTX+GEM i GEM, które wyniosły odpowiednio: około 9,84 mies. i około 8,14 mies.

#### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

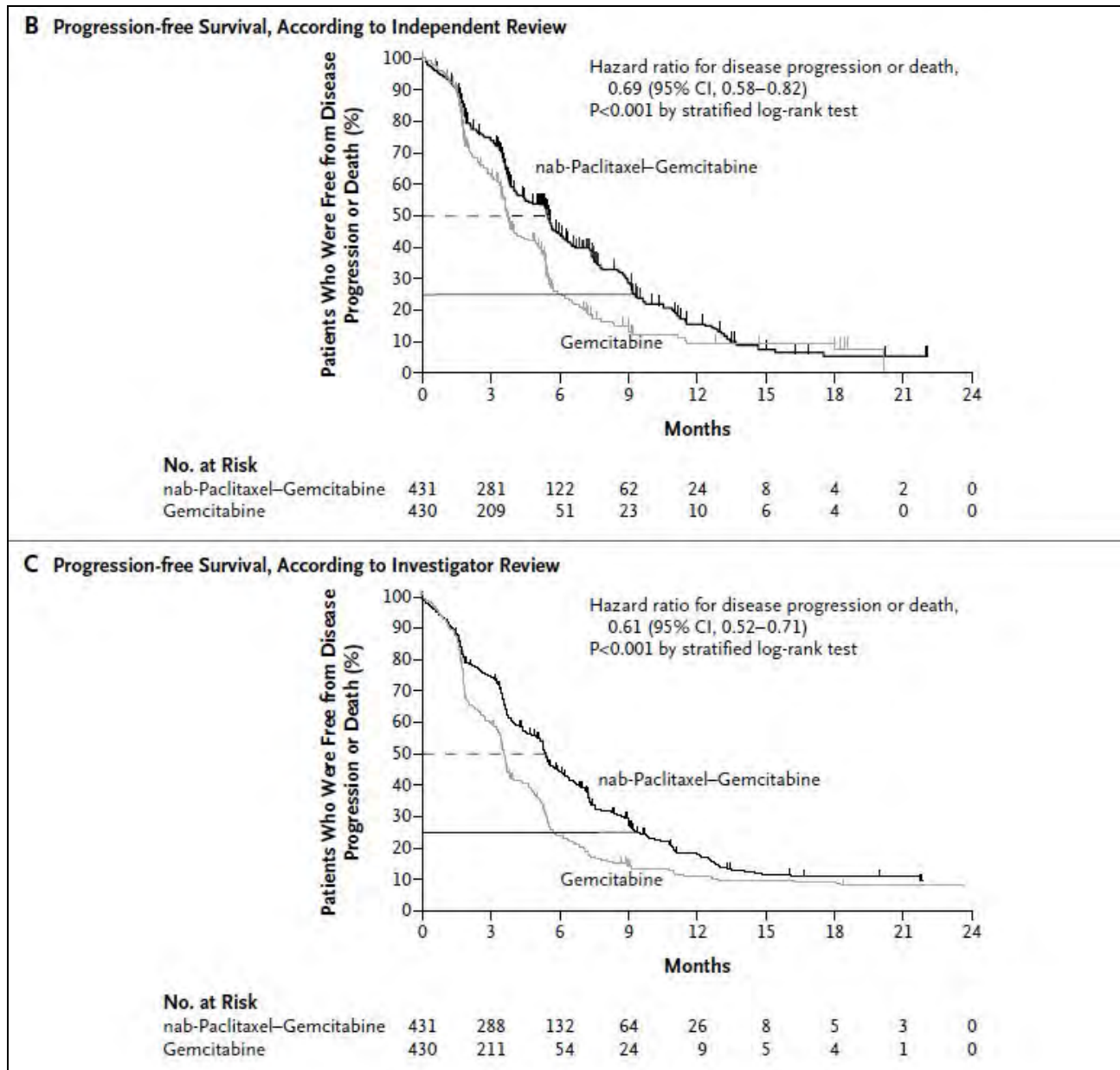
W analizie czasu przeżycia wolnego od progresji według niezależnej oceny, u 542 pacjentów (63%) stwierdzono progresję choroby lub zmarło, w tym 64% pacjentów z grupy N-PTX+GEM i 62% w grupie GEM. PFS było znacznie dłuższe w grupie leczonej nab-paklitaksem z gemcytabiną niż w grupie z samą gemcytabiną, z medianą 5,5 miesiąca (95% CI, 4,5 do 5,9) w porównaniu do 3,7 miesiące (95% CI, 3,6 do 4,0) odpowiednio (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub śmierci, 0,69, 95% CI, 0,58 do 0,82,  $p < 0,001$ ).

Współczynnik przeżycia wolnego od progresji po 1 roku wynosił 16% w grupie N-PTX+GEM, w porównaniu z 9% w grupie GEM. Mediana przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza wynosiła 5,3 miesiąca (95% CI, od 4,4 do 5,5), dla N-PTX+GEM w porównaniu do 3,5 miesiące (95% CI, od 3,2 do 3,6) dla GEM (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub śmierci, 0,61, 95% CI, 0,52 do 0,71,  $p < 0,001$ ) i była podobna do tej wg niezależnej oceny.

Tabela 26 Wyniki dotyczące przeżycia wolne od progresji (populacja ITT) – na podstawie Hoff 2013

PFS	N-PTX+GEM	GEM	HR PD lub zgonu	Wartość p
	n=431	n=430	(95% CI)	
<b>Mediana PFS (miesiące (95% CI))</b>	5,5 (4,5-5,9)	3,7 (3,6-4,0)	0,69 (0,58-0,82)	<0.001
<b>Przeżycie wolne od progresji (% (95% CI)):</b>				
6 miesięcy	44 (39–50)	25 (20–30)		
12 miesięcy	16 (12–21)	9 (5–14)		

Rysunek 2 Przeżycie wolne od progresji choroby – źródło Hoff 2013



### Współczynnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Współczynnik obiektywnych odpowiedzi według niezależnej oceny był znacząco wyższy dla grupy N-PTX+GEM niż dla samej GEM (23% [95% CI: od 19 do 27] w porównaniu z 7% [95% CI, od 5 do 10],  $p < 0,001$ ; wskaźnik odpowiedzi ogółem, 3,19 [95% CI, 2,18 do 4,66]). Podobnie, szybkość odpowiedzi była znacząco wyższa dla terapii N-PTX+GEM niż GEM (29% [95% CI: 25 do 34] w porównaniu z 8% [95% CI, od 5 do 11],  $P < 0,001$ ; wskaźnik odpowiedzi ogółem, 3,81 [95% CI, 2,66 do 5,46]). Wskaźnik kontroli choroby (potwierdzona odpowiedź (całkowita lub częściowa) lub stabilizacja choroby przez  $\geq 16$  tygodni), według niezależnej oceny, wynosił 48% (95% CI, od 43 do 53) w grupie N-PTX+GEM i 33% (95% CI, 28 do 37) w grupie GEM.

Tabela 27 Wyniki dotyczące odpowiedzi (populacja ITT) – na podstawie Hoff 2013

ORR	N-PTX+GEM	GEM	RR	Wartość p
	n=431	n=430	(95% CI)	
<b>Współczynnik obiektywnych odpowiedzi</b>				
<i>-wg niezależnej oceny</i>				
Liczba pacjentów z odpowiedzią	99	31	<b>3.19 (2.18–4.66)</b>	<0.001

ORR	N-PTX+GEM	GEM	RR	Wartość p
	n=431	n=430	(95% CI)	
% (95% CI)	23 (19–27)	7 (5–10)		
<b>-wg oceny badacza</b>				
Liczba pacjentów z odpowiedzią	126	33	<b>3.81 (2.66–5.46)</b>	<0.001
% (95% CI)	29 (25–34)	8 (5–11)		
<b>Wskaźnik kontroli choroby (CR, PR, SD≥16 tyg.)</b>				
Liczba pacjentów	206	141	<b>1.46 (1.23–1.72)</b>	<0.001
<b>Najlepsza odpowiedź wg niezależnej oceny — liczba (%)</b>				
CR	1 (<1)	0		
PR	98 (23)	31 (7)		
SD	118 (27)	122 (28)		
PD	86 (20)	110 (26)		
ocena niemożliwa	128 (30)	167 (39)		

### **Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)**

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF, time to treatment failure), według niezależnej oceny, wyniósł 5,1 miesiąca (95% CI, od 4,1 do 5,5) dla grupy leczonej N-PTX+GEM, w porównaniu do 3,6 miesiący (95% CI, od 3,5 do 3,9) dla grupy leczonej GEM (współczynnik ryzyka 0,70, 95% CI, od 0,60 do 0,80, p<0,001).

6.2.1.2. IRYNOTEKAN (fragment raportu AOTM-OT-431-2/2014)

A. I linia leczenia

Tabela 28. 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**	Wynik analizy	GEMIRI N=71	GEM N=74	Wynik analizy	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171	Wynik 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> (9,0; 13,1)	<b>6,8</b> (5,5; 7,6)	<b>HR=0,57</b> (95%CI: 0,45;0,73) p<0,001
		Miejscowo zaawansowany	9,8 (7,8;15,5)	11,7 (8,7;15,2)	-	-			-		
		Przerzutowy	5,4 (4,4;6,7)	5,9 (4,6;7,1)	-	-			-		
	Odsetek 12 mies. OS [%] (estymacja Kaplan-Meier)	21	22	-	24,3	21,8	-	48,4	20,6	-	
TR	Potwierdzona CR+PR [%] (95%CI)	ITT	<b>16,1</b> (11,1;22,3)	<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;17,03)	p=0,387	<b>31,6</b> (24,7; 39,1)	<b>9,4</b> (5,4; 14,7)	<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> (62,7; 76,9)	<b>50,9</b> (43,1; 58,6)	<b>p&lt;0,001</b>
Mediana czasu trwania	ITT	-			-			5,9 (4,9; 7,1)	3,9 (3,1; 7,1)	p=0,57	



Punkt końcowy	Szczegółowa charakterystyka populacji	Badanie (grupy)									
		Rocha Lima 2004			Stathopoulos 2006			Conroy 2011			
		GEMIRI N=180**	GEM N=180**	Wynik analizy	GEMIRI N=71	GEM N=74	Wynik analizy	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171	Wynik analizy	
	odpowiedzi [mies.] (95%CI)										
TP	Liczba pacjentów z progresją guza, n (%)	ITT	131 (72,8)	136 (75,6)	-	-			-		
TTP/ PFS*	Mediana [mies.] (95%CI)	ITT	3,5 (2,8; 4,2)	3,0 (2,5; 3,7)	-	2,8 (zakres 1,0-17,3)	2,9 (zakres 1,0-17,4)	p=0,795	<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 irynotekan, GEM - gemcytabina; SD - (ang. *stable disease*) – stabilizacja choroby; DP (ang. *disease progression*) – progresja choroby;

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

\*\* W badaniu *Rocha Lima 2004* liczba chorych z guzem miejscowo zaawansowanym wynosi w grupie 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 irynotekaniem 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 odpowiedź (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 znamienny 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.**

B. II linia leczenia

Tabela 29 Wyniki badań klinicznych, w których irynotekan był stosowany jako co najmniej II linia leczenia

Punkty końcowe		Szczegółowa charakterystyka populacji	Badanie		
			Takahara 2013 IRI N=56	Yi 2009* IRI N=33	Lee 2013** 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)	-	-
	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; 33). 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.

### 6.2.2. Bezpieczeństwo

Wyniki przedstawione w badaniu Hoff 2013 wskazują, że związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego były zgłaszane częściej w grupie N-PTX+GEM niż w grupie GEM i były to: neutropenia, leukopenia, zmęczenie i neuropatia obwodowa. Przypadki anemii i małopłytkowości, a także gorączka neutropeniczna występowały z podobną częstością w obu grupach.

Tabela 30 Zdarzenia niepożądane – na podstawie Hoff 2013

Zdarzenie niepożądane	N-PTX+GEM		GEM	
	n=421		n=402	
	liczba / liczba ogółem	%	liczba / liczba ogółem	%
<b>AE prowadzące do śmierci</b>	18	4	18	4
<b>Hematologiczne AE ≥ 3. Stopnia:</b>				
- neutropenia	153/405	38	103/388	27
- leukopenia	124/405	31	63/388	16
- trombocytopenia	52/405	13	36/388	9
- anemia	53/405	13	48/388	12
<b>Otrzymanie czynników wzrostu</b>	110/431	26	63/431	15
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	14	3	6	1
<b>Nie-hematologiczne AE ≥ 3. stopnia występujące u &gt;5% pacjentów</b>				
- zmęczenie	70	17	27	7
- neuropatia obwodowa	70	17	3	1
- biegunka	24	6	3	1

AE-zdarzenia niepożądane

Żaden z pacjentów nie rozwinął neuropatii 4. stopnia. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie przez 4 miesiące 7% miało neuropatie 3. stopnia.

Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi był podobny w obu grupach (nab-paklitaksel wraz z gemcytabiną: 50% i gemcytabina: 43%). Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych odnotowano u 4% pacjentów w każdej z grup. Posocznica (wszystkie stopnie) zgłaszana była częściej w grupie nab-paklitaksel+gemcytabina w porównaniu z grupą leczoną samą gemcytabiną (5% vs 2%, odpowiednio), tak samo jak zapalenie płuc (4% vs 1%, odpowiednio).

Odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu nie był zwiększony w grupie nab-paklitakselu z gemcytabiną w stosunku do monoterapii gemcytabiną.

### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Abraxane

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

Występowanie działań niepożądanych oceniano u 421 pacjentów otrzymujących produkt Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną oraz u 402 pacjentów otrzymujących jedynie gemcytabinę w ramach systemowej terapii pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki, w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III.

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

Wśród działań niepożądanych, zgłaszanych w badaniach klinicznych podczas leczenia jakkolwiek dawką produktu Abraxane stosowanego w monoterapii, występujących bardzo często (≥1/10) wymieniono zaburzenia:

- krwi i układu chłonnego - neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia
- metabolizmu i odżywiania - odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia

- psychiczne - bezsenność, depresja
- układu nerwowego - neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy
- układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - duszność, krwawienie z nosa, kaszel
- żołądka i jelit - nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu
- skóry i tkanki podskórnej - łysienie, wysypka
- mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej - ból kończyn, ból stawów, ból mięśni
- ogólne i stany w miejscu podania - zmęczenie, obrzęki obwodowe, gorączka, osłabienie, dreszcze
- w badaniach diagnostycznych - zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

Wśród działań niepożądanych, zgłaszanych w badaniach klinicznych podczas leczenia jakąkolwiek dawką produktu Abraxane stosowanego w monoterapii, występujących często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) wymieniono zaburzenia:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze - posocznica, zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej
- krwi i układu chłonnego - pancytopenia
- psychiczne - lęk
- oka - nasilone łzawienie
- serca - zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
- naczyniowe - niedociśnienie, nadciśnienie
- układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - zapalenie pęcherzyków płucnych, zatkanie nosa
- żołądka i jelit - zapalenie jamy ustnej, niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej
- wątroby i dróg żółciowych - zapalenie dróg żółciowych
- skóry i tkanki podskórnej - świąd, suchość skóry, zaburzenia paznokci, rumień
- mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej - osłabienie mięśni, ból kości
- nerek i dróg moczowych - ostra niewydolność nerek
- ogólne i stany w miejscu podania - odczyn w miejscu wstrzyknięcia
- w badaniach diagnostycznych - zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia

#### 6.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu, w dniu 21 lipca 2014 r. przeszukano strony internetowe następujących instytucji i organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- European Medicine Agency (EMA);
- Food and Drug Administration (FDA);
- Prescrire

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Abraxane (nab-paklitaxsel), wskazujących na inne działania niepożądane niż opisane w aktualnej ChPL.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm> (data dostępu 21.07.2014)

[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: 21.07.2014)

<http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp> (data dostępu: 21.07.2014)

## 7. Analiza ekonomiczna

### 7.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W toku przeszukiwań nie odnaleziono publikacji dotyczących oceny kosztów stosowania nab-paklitaxselu w leczeniu raka trzustki.

### 7.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

#### Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii skojarzonej nab-paklitaxselem+gemcytabiną u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki w ramach leczenia I rzutu.

#### Porównywane interwencje

W ramach przeglądu systematycznego analizy klinicznej odnaleziono 1 badanie RCT 3 fazy oceniające skuteczność nab-paklitaxselu w skojarzeniu z gemcytabiną (N-PTX+GEM) w porównaniu do monoterapii gemcytabiną (GEM) w leczeniu przerzutowego raka trzustki.

Z uwagi na treść zlecenia Ministra Zdrowia, w którym m.in. wskazano, iż od 1 lipca 2014 r. w leczeniu raka trzustki objęto refundacją irynotekan w schemacie FOLFIRINOX, przytoczono także dowody naukowe przedstawione w raporcie AOTM-OT-431-2/2014 dla irynotekanu. Analiza heterogeniczności badań pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wykazała różnice w metodologii (na co wskazuje także ekspert kliniczny – ██████████), co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy nab-paklitaxselem w terapii skojarzonej a irynotekanem w terapii skojarzonej przez wspólny komparator (gemcytabinę), które z założenia cechuje się niższą jakością dostarczanych danych.

Biorąc pod uwagę brak możliwości wykonania porównania pośredniego, opinię eksperta klinicznego dot. aktualnie stosowanego leczenia (w ocenianych wskazaniach w 95-98% przypadków stosuje się GEM w monoterapii lub w schemacie z cisplatyną/oksalipłatyną, zaś schemat FOLFIRINOX zawierający irynotekan jedynie w 2-5% przypadków) oraz fakt, że stosowanie irynotekanu w raku trzustki jest wskazaniem wykraczającym poza wskazania zarejestrowane dla produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną (*off-label*), za główny komparator w analizie ekonomicznej dla schematu N-PTX+GEM wybrano GEM w monoterapii. W wynikach przedstawiono jednakże zestawienie kosztów-konsekwencji dla irynotekanu (bez szczegółowych założeń analizy) zawarte w raporcie AOTM-OT-431-2/2014.

#### Efekty zdrowotne

Efekty porównywanych interwencji przedstawiono zgodnie z danymi włączonymi do analizy klinicznej. W badaniu Hoff 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę schematu N-PTX+GEM nad GEM dla: mediany czasu przeżycia całkowitego (OS), mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS), wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR). W analizie ekonomicznej wykorzystano obliczenia własne Agencji dla średniej OS.

#### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-efektywności.

#### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

#### Koszty

W niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, który uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii.

Pominięto koszty leczenia działań niepożądanych z uwagi na opinię eksperta (██████████), który wskazał, iż niewielki wzrost toksyczności nie prowadzi do istotnego podniesienia kosztów terapii. Nie szacowano także kosztów podania leków oraz kosztów monitorowania leczenia, które razem z kosztami leczenia działań niepożądanych uznano jako nieróżniące porównywane technologie.

## Koszty leków

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono pisemnie do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z prośbą o przekazanie danych dotyczących kosztów ocenianej interwencji i populacji poddanej leczeniu w ostatnich latach. Mimo ponowienia prośby, nie otrzymano danych od NFZ dotyczących stanu finansowania nab-paklitaxelu we wnioskowanych wskazaniach. Ze względu na brak szczegółowych danych, aktualny koszt nab-paklitaxelu uzyskano z hurtowni farmaceutycznej, zaś koszt gemcytabiny oszacowano na podstawie cen hurtowych z aktualnego Obwieszczenia MZ. Wyniki przedstawiono w wariancie podstawowym, oszacowanym na podstawie średniej ceny leku/mg oraz minimalnym i maksymalnym, dla których przyjęto wartości skrajne.

Tabela 31. Kluczowe parametry modelu dotyczące kosztu leków

Parametr	Cena za mg substancji (PLN)	Źródło
Średnia cena hurtowa brutto nab-paklitaxelu (Abraxane, 100mg)	14,48	Hurtownia farmaceutyczna
Średnia cena hurtowa gemcytabiny	0,12 (min 0,04; max 0,20)	Obwieszczenie MZ

Tabela 32 Koszt terapii jednego pacjenta w zależności od przyjętego kosztu za mg gemcytabiny

Koszt terapii 1 pacjenta (PLN)	N-PTX+GEM		GEM
	N-PTX	GEM	
- średni	39 964,80	2 649,60	2 208,00
- minimalny	39 964,80	883,20	736,00
- maksymalny	39 964,80	4 416,00	3 680,00

Należy przy tym zauważyć, że koszty przedstawione w tabeli powyżej ponoszone są przez płatnika w pierwszym roku leczenia.

## Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych, z uwagi na fakt, że mediana czasu trwania leczenia w badaniu była krótsza niż jeden rok, a wszystkie koszty leczenia ponoszone są w tym okresie.

## Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono zgodnie z danymi przedstawionymi na wykresie w badaniu Hoff 2013, tj. 3 lata, który w tej grupie pacjentów jest prawdopodobnie zbliżony do horyzontu dożywoźnego.

## Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel. Analizę przeprowadzono na podstawie badania randomizowanego Hoff 2013 włączanego do analizy klinicznej.

Dane dotyczące dawkowania przyjęto na podstawie aktualnych charakterystyk produktów leczniczych oraz badania Hoff 2013. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,9 miesiące (zakres od 0,1 do 21,9) w grupie leczonej schematem z zastosowaniem nab-paklitaxelu z gemcytabiną w porównaniu do 2,8 miesiące (zakres od 0,1 do 21,5) w grupie leczonej samą gemcytabiną. W modelu przyjęto założenie, że czas leczenia N-PTX+GEM wynosi 4 miesiące, a czas leczenia GEM - 3 miesiące, co stanowi pewne uproszczenie.

Tabela 33. Przyjęte schematy dawkowania

Parametr	N-PTX+GEM	GEM	Źródło		
Dawkowanie i administracja leku	N-PTX: w dawce 125mg/m <sup>2</sup> GEM: w dawce 1000mg/m <sup>2</sup> w dniach: 1, 8, 15, 29, 36, 43	GEM: w dawce 1000mg/m <sup>2</sup> tygodniowo przez 7 z 8 tyg.	Hoff 2013, ChPL Abraxane, ChPL Gemzar		
	Mediana czasu trwania leczenia (mies)	3,9		Mediana czasu trwania leczenia (mies)	2,8
	Administracja leku (przyjęto 16 tyg.)			Administracja leku (przyjęto 12 tyg.)	
	cykl 1 (8 tyg.)	dzień 1 TAK dzień 8 TAK dzień 15 TAK		cykl 1 (8 tyg.)	dzień 1 TAK dzień 8 TAK dzień 15 TAK

Parametr	N-PTX+GEM			GEM			Źródło
		dzień 22	NIE		dzień 22	TAK	
		dzień 29	TAK		dzień 29	TAK	
		dzień 36	TAK		dzień 36	TAK	
		dzień 43	TAK		dzień 43	TAK	
		dzień 50	NIE		dzień 50	NIE	
	cykl 2 (4 tyg.)	dzień 1	TAK	cykl 2 (4 tyg.)	dzień 1	TAK	
		dzień 8	TAK		dzień 8	TAK	
		dzień 15	TAK		dzień 15	TAK	
		dzień 22	NIE		dzień 22	NIE	
	cykl 3 (4 tyg.)	dzień 1	TAK				
		dzień 8	TAK				
		dzień 15	TAK				
		dzień 22	NIE				

Tabela 34 Kluczowe parametry modelu dotyczące dawkowania

Parametr	N-PTX+GEM		GEM	Źródło
	N-PTX	GEM		
Mediana czasu trwania leczenia (mies.)	3,9		2,8	Hoff 2013
Jednorazowa dawka leku (mg/m <sup>2</sup> )	125	1000	1000	Hoff 2013, ChPL Abraxane, ChPL Gemzar
Liczba administracji leku dla mediany czasu trwania leczenia	12	12	10	Hoff 2013
Powierzchnia ciała osoby dorosłej (m <sup>2</sup> )	1,84	1,84	1,84	Założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce wynoszącym w 2001 roku 1,774m.

Jako efekt zdrowotny w modelu uwzględniono czas przeżycia całkowitego, przy czym zamiast mediany podanej w publikacji wykorzystano dane z wykresu odczytane z wykorzystaniem programu PlotDigitizer. Średnie OS dla N-PTX+GEM i GEM wyniosły odpowiednio: około 9,84 mies. i około 8,14 mies.

### 7.3. Wyniki analizy ekonomicznej

#### 7.3.1. NAB-PAKLITAKSEL+GEMCYTABINA vs GEMCYTABINA (analiza główna)

##### Analiza kosztów-efektywności

Tabela 35 Efekty zdrowotne w horyzoncie czasowym analizy – na podstawie badania Hoff 2013

	N-PTX+GEM	GEM	RÓŻNICA N-PTX+GEM vs GEM
Średnia OS (mies)* w horyzoncie analizy	9,84	8,14	1,7
LYG			0,14

Tabela 36 Koszty terapii w horyzoncie czasowym analizy

	N-PTX+GEM	GEM	RÓŻNICA N-PTX+GEM vs GEM
<b>Koszt terapii 1 pacjenta (PLN):</b>			
- wariant podstawowy	42 614,40	2 208,00	40 406,40
- wariant minimalny	40 848,00	736,00	40 112,00
- wariant maksymalny	44 380,80	3 680,00	40 700,80



Tabela 37 Wyniki analizy kosztów-efektywności w horyzoncie czasowym równym 3 lata

	N-PTX+GEM vs GEM
<b>ICER (PLN):</b>	
- wariant podstawowy	285 221,65
- wariant minimalny	283 143,53
- wariant maksymalny	287 299,76

Analiza podstawowa wykazała, iż przy zastosowaniu chemioterapii N-PTX+GEM vs GEM, inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów (ICER) w wariantcie podstawowym wynosi około 285 221,65 PLN dla 3-letniego horyzontu czasowego. Zmiana kosztu za mg gemcytabiny nie wpływa w sposób istotny na wyniki analizy, powodując zmiany wysokości ICER w przyjętym do analizy horyzoncie czasowym w zakresie od 283 143,53 PLN w wariantcie minimalnym do 287 299,76 PLN w wariantcie maksymalnym.

### Analiza progowa

Z uwagi na fakt, że lek byłby finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w którym płatnik publiczny zwraca świadczeniodawcy koszty leku, zasadnym jest wskazanie maksymalnego poziomu finansowania, do którego NFZ będzie pokrywał wydatki szpitala na zakup produktu leczniczego Abraxane. W przypadku zakupu leku z hurtowni farmaceutycznej, będzie to cena hurtowa brutto.

Dla porównania N-PTX+GEM vs monoterapia GEM, przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa (w tym wypadku cena hurtowa brutto) produktu leczniczego Abraxane 100mg z perspektywy NFZ wyniosła 549 PLN (cena hurtowa brutto za mg substancji czynnej równa 5,49 PLN).

## 7.3.2.FOLFIRINOX vs GEMCYTABINA

### Zestawienie kosztów-konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono konsekwencje zdrowotne oraz koszty stosowania porównywanych schematów lekowych.

Tabela 38 Konsekwencje zdrowotne stosowania irynotekanu

Substancja czynna Badanie	IRYNOTEKAN	
	Conroy 2011	
Punkt końcowy	FOLFIRINOX N=171	GEM N=171
mediana OS [mies.] (95%CI)	11,1 (9,0; 13,1)	6,8 (5,5; 7,6)
mediana PFS [mies.] (95%CI)	31,6 (24,7; 39,1)	9,4 (5,4; 14,7)
ORR* [%](95%CI)	6,4 (5,5; 7,2)	3,3 (2,2; 3,6)

\* 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 Hermann 2007 i Cunningham 2009 ORR – to ang. *overall response rate* – odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie.

Tabela 39. Koszty podania poszczególnych schematów lekowych w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 10 cykli = 20 tyg.

Substancja czynna Badanie	IRYNOTEKAN	
	Conroy 2011	
Parametr/Schemat	FOLFIRINOX	GEM
Liczba dni hospitalizacji <sup>^</sup>	30	10
<b>Koszty podania leków</b>	██████████	██████████
Koszt IRI	██████████	nd
Koszt OXA	██████████	nd
Koszt FA	██████████	nd
Koszt 5-FU	██████████	nd
Koszt CAP	nd	nd
Koszt GEM	nd	██████████
<b>Kosz leków łącznie</b>	██████████	██████████

Substancja czynna	IRYNOTEKAN	
Badanie	Conroy 2011	
Parametr/Schemat	FOLFIRINOX	GEM
Suma*	██████████	██████████

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

^ 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.

### 7.3.3. NAB-PAKLITAKSEL+GEMCYTABINA vs FOLFIRINOX

Uwzględniając wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Gresham 2014, którego wyniki wskazują na brak różnic istotnych statycznie pomiędzy terapią N-PTX+GEM a terapią FOLFIRINOX w zakresie OS, oraz dane przedstawione powyżej, można wykonać bardzo uproszczone porównanie miesięcznego kosztu terapii N-PTX+GEM vs FOLFIRINOX.

Ze względu na fakt, że w analizie dla nab-paklitakselu koszty hospitalizacji były nieróżniące, nie ujęto ich także dla FOLFIRINOXU w poniższym porównaniu, jednakże stanowią one istotny składnik kosztowy terapii wg schematu z irynotekaniem, który swoją wartością przekracza prawie trzykrotnie koszt leków FOLFIRINOX.

Tabela 40 Porównanie miesięcznego kosztu schematem nab-paklitaksel+gemcytabina ze schematem FOLFIRINOX

	N-PTX+GEM	FOLFIRINOX
Miesięczny koszt leków na 1 pacjenta (PLN)*	9 991,2	1 017,29

\* uwzględniono średnią cenę za mg gemcytabiny

Należy jednak mieć na uwadze, że wnioskowanie na podstawie powyższego porównania jest wysoce ograniczone. Do przeglądu Gresham 2014 włączono abstrakt badania Hoff 2013, stąd ocena jedynie na tej podstawie nie pozwoliła autorom przeglądu na pełną analizę kryteriów włączenia pacjentów do badania. W opinii analityków AOTM na podstawie analizy pełnego tekstu badania Hoff 2013 oraz raportu EMA 2013, szczegółowo opisującego kryteria kwalifikacji pacjentów zawarte w protokole badania, różnice w metodologii dowodów naukowych dla FOLFIRINOX i nab-paklitakselu są zbyt duże aby wykonać porównanie pośrednie przez wspólny komparator (gemcytabinę). W związku z tym wyniki porównania pośredniego przedstawione w przeglądzie Gresham 2014 są obciążone dużą niepewnością.

### 7.4. Ograniczenia i podsumowanie analizy ekonomicznej

Przeprowadzona analiza charakteryzuje się następującymi ograniczeniami:

- Nie otrzymano danych od NFZ dotyczących stanu finansowania bewacyzumabu we wnioskowanych wskazaniach. Ze względu na brak szczegółowych danych, aktualny koszt leków oszacowano na podstawie cen z Obwieszczenia MZ oraz informacji uzyskanych z hurtowni farmaceutycznej.
- 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, ze względu na brak dokładnych informacji na ten temat we włączonych do analizy badaniach.
- Założono, że różniące są jedynie koszty leków, zaś pozostałe rodzaje kosztów nie mają wpływu na wyniki analizy.
- W przebiegu obliczeń przyjęto zgodnie z piśmiennictwem, 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: C25, C25.0, C25.8, 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).

### **Podsumowanie**

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT (Hoff 2013) oceniające skuteczność nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (N-PTX+GEM) w porównaniu do monoterapii gemcytabiną (GEM) w leczeniu przerzutowego raka trzustki. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji w stosunku do komparatora dla mediany przeżycia całkowitego (OS). W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę kosztów-efektywności, przy czym w obliczeniach uwzględniono obliczenia dot. średniej OS wykonane przez Agencję na podstawie wykresu z publikacji. Analizę przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent), ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, które uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii. Pominięto koszty leczenia działań niepożądanych z uwagi na opinię eksperta klinicznego, który wskazał, iż niewielki wzrost toksyczności nie prowadzi do istotnego podniesienia kosztów terapii. Nie szacowano także kosztów podania leków oraz kosztów monitorowania leczenia, które razem z kosztami leczenia działań niepożądanych uznano jako nieróżniące porównywane technologie. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

Należy mieć na uwadze, że oszacowanie wsópólcynnika ICER jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością. Przy interpretacji wyników należy także uwzględnić liczne ograniczenia, jakim podlega niniejsza analiza.

Analiza podstawowa wykazała, iż przy zastosowaniu chemioterapii N-PTX+GEM vs GEM, inkrementalny wsópólcynnika efektywności-kosztów (ICER) w wariancie podstawowym wynosi około 285 221,65 PLN dla 3-letniego horyzontu czasowego. Zmiana kosztu za mg gemcytabiny nie wpływa w sposób istotny na wyniki analizy, powodując zmiany wysokości ICER w przyjętym do analizy horyzoncie czasowym w zakresie od 283 143,53 PLN w wariancie minimalnym do 287 299,76 PLN w wariancie maksymalnym.

Dla porównania N-PTX+GEM vs GEM, przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa (w tym wypadku cena hurtowa brutto) produktu leczniczego Abraxane 100mg z perspektywy NFZ wyniosła 549 PLN (cena hurtowa brutto za mg substancji czynnej równa 5,49 PLN).

## **8. Analiza wpływu na budżet**

### **8.1. Przedstawienie metodyki i modelu**

Celem analizy wpływu na budżet płatnika było przedstawienie szacunkowych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej w poszczególnych rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9.

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w rocznym horyzoncie czasowym (zgodnie z analizą ekonomiczną koszty leczenia ponoszone są w pierwszym roku).

W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie, długość i liczba cykli leczenia, koszt za mg substancji czynnej będą zgodne z danymi przyjętym na potrzeby analizy ekonomicznej.

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, w zależności od przyjętego kosztu za mg gemcytabiny, stawiającej składową schematu z nab-paklitaksemem.

Populację określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, który wskazał, że do leczenia nab-paklitaksemem kwalifikować będzie się około 500 osób. Z uwagi na brak danych NFZ nie było możliwe wykonanie analizy wrażliwości uwzględniającej zmianę liczebności populacji.

## 8.2. Oszacowanie wielkości kosztów

Roczne koszty leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki wg schematu leczenia nab-paklitaksel+gemcytabina zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 41. Roczne koszty stosowania terapii nab-paklitaksel+gemcytabina z perspektywy płatnika publicznego

Wariant analizy	N-PTX+GEM
	Roczny koszt dla płatnika (PLN)
- wariant podstawowy (cena za mg gemcytabiny = 0,12)	21 307 200
- wariant minimalny (cena za mg gemcytabiny = 0,04)	20 424 000
- wariant maksymalny (cena za mg gemcytabiny = 0,20)	22 190 400

Natomiast roczny koszt leku zawierającego substancję czynną nab-paklitaksel (obliczenia przeprowadzone dla Abraxane, 100mg) dla przyjętej populacji 500 pacjentów wyniósłby 19 982 400 PLN.

## 8.3. Ograniczenia i podsumowanie analizy wpływu na budżet

Jako ograniczenia niniejszej analizy należy wskazać:

- Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty związane z zakupem substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.
- Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

### Podsumowanie

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż niniejsze dane mają charakter orientacyjny a wnioskowanie na ich podstawie jest niepewne.

Roczne koszty leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki wg schematu leczenia nab-paklitaksel+gemcytabina mogą wynosić około 21,3 mln PLN w wariantie podstawowym. Natomiast roczny koszt leku zawierającego substancję czynną nab-paklitaksel (obliczenia przeprowadzone dla Abraxane, 100mg) dla przyjętej populacji 500 pacjentów wyniósłby 20 mln PLN.

## 9. Podsumowanie

### 9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, C25.0 - nowotwór złośliwy trzustki (głowa trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

#### Problem zdrowotny

Rak gruczołowy trzustki - Kod ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.0 - nowotwór złośliwy trzustki (głowa 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 odgrywiają 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**

Eksperti w swoich opiniach wskazują przede wszystkim na możliwość zastosowania w ocenianych wskazaniach gemcytabiny w monoterapii oraz schematu FOLFIRINOX, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej. Jeden z ekspertów wskazał, iż w ocenianych wskazaniach w 95-98% przypadków stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub w schemacie z cisplatyną/oksalipatyną, zaś schemat FOLFIRINOX zawierający irynotekan jedynie w 2-5% przypadków.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono i włączono do analizy klinicznej jedno RCT III fazy (Hoff 2013) porównujące terapię skojarzoną nab-paklitakseliem z gemcytabiną w porównaniu z monoterapią gemcytabiną w populacji chorych na przerzutowego raka trzustki.

#### Przeżycie całkowite (OS)

Analiza przeżycia na podstawie 692 zgonów (80%) pacjentów, w tym 333 w grupie nab-paklitaksel+gemcytabina (77%) i 359 w grupie gemcytabiny (83%). W populacji ITT (intention-to-treat), mediana przeżycia wyniosła 8,5 miesiące (95% przedział ufności [CI], 7,89 do 9,53) w grupie N-PTX+GEM w porównaniu do 6,7 miesiące (95% CI: od 6,01 do 7,23) z grupą GEM (współczynnik ryzyka zgonu, 0,72, 95% CI, od 0,62 do 0,83,  $p < 0,001$ ).

W punkcie czasowym, w którym 25% pacjentów było żywych, przeżycie było dłuższe w grupie N-PTX+GEM niż w grupie GEM (14,8 miesiąca vs 11,4 miesiące). Dane podlegały cenzurowaniu jeśli pacjenci żyli w czasie analizy lub zostali utraceni z obserwacji.

Dane dla 23% pacjentów były cenzurowane o przetrwanie w grupie N-PTX+GEM, w porównaniu z danymi dla 17% pacjentów w grupie GEM, z medianą obserwacji 9,1 miesiąca (zakres od 0,1 do 36,9) i 7,4 miesiące (zakres od 0,0 do 31,3), odpowiednio.

W 1-letnie i 2-letnie przeżycia były istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych nab-paklitakseliem wraz z gemcytabiną niż samą gemcytabiną.

Na podstawie wykresu dla OS przedstawionego w publikacji Hoff 2013, Agencja przeprowadziła obliczenia średniej OS z wykorzystaniem programu PlotDigitizer. Prześledzono krzywe wykresu wskazując poszczególne punkty, a następnie na podstawie pól powierzchni pod krzywymi obliczono średnie OS dla N-PTX+GEM i GEM, które wyniosły odpowiednio: około 9,84 mies. i około 8,14 mies.

#### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W analizie czasu przeżycia wolnego od progresji według niezależnej oceny, 542 pacjentów (63%) stwierdzono progresję choroby lub zmarło, w tym 64% pacjentów z grupy N-PTX+GEM i 62% w grupie GEM. PFS było znacznie dłuższe w grupie leczonej nab-paklitakseliem z gemcytabiną niż w grupie z samą gemcytabiną, z medianą 5,5 miesiąca (95% CI, 4,5 do 5,9) w porównaniu do 3,7 miesiące (95% CI, 3,6 do 4,0) odpowiednio (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub śmierci, 0,69, 95% CI, 0,58 do 0,82,  $p < 0,001$ ).

Współczynnik przeżycia wolnego od progresji po 1 roku wynosił 16% w grupie N-PTX+GEM, w porównaniu z 9% w grupie GEM. Mediana przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza wynosiła 5,3 miesiąca (95% CI, od 4,4 do 5,5), dla N-PTX+GEM w porównaniu do 3,5 miesiące (95% CI, od 3,2 do 3,6) dla GEM (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub śmierci, 0,61, 95% CI, 0,52 do 0,71,  $p < 0,001$ ) i była podobna do tej wg niezależnej oceny.

#### Współczynnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Współczynnik obiektywnych odpowiedzi według niezależnej oceny był znacząco wyższy dla grupy N-PTX+GEM niż dla samej GEM (23% [95% CI: od 19 do 27] w porównaniu z 7% [95% CI, od 5 do 10],  $p < 0,001$ ; wskaźnik odpowiedzi ogółem, 3,19 [95% CI, 2,18 do 4,66]). Podobnie, szybkość odpowiedzi była

znacząco wyższa dla terapii N-PTX+GEM niż GEM (29% [95% CI: 25 do 34] w porównaniu z 8% [95% CI, od 5 do 11],  $P < 0,001$ ; wskaźnik odpowiedzi ogółem, 3,81 [95% CI, 2,66 do 5,46]). Wskaźnik kontroli choroby (potwierdzona odpowiedź (całkowita lub częściowa) lub stabilizacja choroby przez  $\geq 16$  tygodni), według niezależnej oceny, wynosił 48% (95% CI, od 43 do 53) w grupie N-PTX+GEM i 33% (95% CI, 28 do 37) w grupie GEM.

#### Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF, time to treatment failure), według niezależnej oceny, wyniósł 5,1 miesiąca (95% CI, od 4,1 do 5,5) dla grupy leczonej N-PTX+GEM, w porównaniu do 3,6 miesiący (95% CI, od 3,5 do 3,9) dla grupy leczonej GEM (współczynnik ryzyka 0,70, 95% CI, od 0,60 do 0,80,  $p < 0,001$ ).

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

Wyniki przedstawione w badaniu Hoff 2013 wskazują, że związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego były zgłaszane częściej w grupie N-PTX+GEM niż w grupie GEM i były to: neutropenia, leukopenia, zmęczenie i neuropatia obwodowa. Przypadki anemii i małopłytkowości, a także gorączka neutropeniczna występowały z podobną częstością w obu grupach.

Żaden z pacjentów nie rozwinął neuropatii 4. stopnia. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie przez 4 miesiące 7% miało neuropatie 3. stopnia.

Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi był podobny w obu grupach (nab-paklitaksel wraz z gemcytabiną: 50% i gemcytabina: 43%). Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych odnotowano u 4% pacjentów w każdej z grup. Posocznica (wszystkie stopnie) zgłaszana była częściej w grupie nab-paklitaksel+gemcytabina w porównaniu z grupą leczoną samą gemcytabiną (5% vs 2%, odpowiednio), tak samo jak zapalenie płuc (4% vs 1%, odpowiednio).

Odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu nie był zwiększony w grupie nab-paklitakselu z gemcytabiną w stosunku do monoterapii gemcytabiną.

#### **Analiza ekonomiczna**

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT (Hoff 2013) oceniające skuteczność nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (N-PTX+GEM) w porównaniu do monoterapii gemcytabiną (GEM) w leczeniu przerzutowego raka trzustki. W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji w stosunku do komparatora dla mediany przeżycia całkowitego (OS). W związku z powyższym zdecydowano się przygotować analizę kosztów-efektywności, przy czym w obliczeniach uwzględniono obliczenia dot. średniej OS wykonane przez Agencję na podstawie wykresu z publikacji. Analizę przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent), ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, które uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii. Pominięto koszty leczenia działań niepożądanych z uwagi na opinię eksperta klinicznego, który wskazał, iż niewielki wzrost toksyczności nie prowadzi do istotnego podniesienia kosztów terapii. Nie szacowano także kosztów podania leków oraz kosztów monitorowania leczenia, które razem z kosztami leczenia działań niepożądanych uznano jako nieróżniące porównywane technologie. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

Należy mieć na uwadze, że oszacowanie współczynnika ICER jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością. Przy interpretacji wyników należy także uwzględnić liczne ograniczenia, jakim podlega niniejsza analiza.

Analiza główna wykazała, iż przy zastosowaniu chemioterapii N-PTX+GEM, inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów (ICER) w wariacie podstawowym wynosi około 285 221,65 PLN dla 3-letniego horyzontu czasowego. Zmiana kosztu za mg gemcytabiny nie wpływa w sposób istotny na wyniki analizy, powodując zmiany wysokości ICER w przyjętym do analizy horyzoncie czasowym w zakresie od 283 143,53 PLN w wariacie minimalnym do 287 299,76 PLN w wariacie maksymalnym.

Dla porównania N-PTX+GEM vs GEM, przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa (w tym wypadku cena hurtowa brutto) produktu leczniczego Abraxane 100mg z perspektywy NFZ wyniosła 549 PLN (cena hurtowa brutto za mg substancji czynnej równa 5,49 PLN).

#### **Analiza wpływu na budżet**

Celem analizy wpływu na budżet płatnika było przedstawienie szacunkowych kosztów finansowania ze środków publicznych w Polsce wnioskowanej technologii lekowej w poszczególnych rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9. Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w rocznym horyzoncie czasowym (zgodnie z analizą ekonomiczną koszty leczenia ponoszone są w pierwszym roku).

Populację określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, który wskazał, że do leczenia nab-paklitaksem kwalifikować będzie się około 500 osób. Z uwagi na brak danych NFZ nie było możliwe wykonanie analizy wrażliwości uwzględniającej zmianę liczebności populacji.

Należy mieć na uwadze, iż niniejsze dane mają charakter orientacyjny a wnioskowanie na ich podstawie jest niepewne. Roczne koszty leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki wg schematu leczenia nab-paklitaksel+gemcytabina mogą wynosić około 21,3 mln PLN w wariantcie podstawowym. Natomiast roczny koszt leku zawierającego substancję czynną nab-paklitaksel (obliczenia przeprowadzone dla Abraxane, 100mg) dla przyjętej populacji 500 pacjentów wyniosłby około 20 mln PLN.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

W dniu 21 lipca 2014 r. w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania nab-paklitakselu we wskazaniu rak trzustki.

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) kwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. 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.

Z uwagi na datę pierwszej rejestracji nab-paklitakselu, datę rejestracji tej substancji czynnej w leczeniu raka trzustki oraz datę publikacji wyników badania 3 fazy, zasadnym jest przedstawienie jedynie najnowszych z odnalezionych rekomendacji klinicznych. Wyniki wyszukiwania, po arbitralnym ograniczeniu uwzględniającym datę publikacji dokumentów, pokrywały się z tymi przedstawionymi w raporcie AOTM-OT-431-2/2014 (gdzie przedstawiono rekomendacje opublikowane w przeciągu ostatnich 3 lat). Łącznie opisano 5 rekomendacji, wydanych przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014), National Cancer Institute (NCI 2013), Polską Unię Onkologii (PUO 2013), Ministerstwo Zdrowia prowincji Ontario (Ontario 2013 i 2011) oraz European Society for Medical Oncology (ESMO-ESDO 2012). Z przytoczonych rekomendacji jedynie dokument NCCN zalecał nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w I linii leczenia guzów miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych oraz w chorobie przerzutowej. Pozostałe rekomendacje nie wymieniają nab-paklitakselu, przy czym należy mieć na uwadze, iż wyniki badania 3 fazy zostały opublikowane dopiero w 2013 co może mieć wpływ na brak uwzględnienia ocenianej substancji czynnej w odnalezionych rekomendacjach.

W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że NICE jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną stosowanych w nieleczonym przerzutowym raku trzustki. Datę publikacji dokumentu pt. "Paclitaxel formulated as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for treating previously untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas" przewidziano na styczeń 2015 roku.

Odnaleziono dwie rekomendacje finansowe wydane w 2014 roku przez: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - rekomendacja pozytywna z ograniczeniami (lek dostępny na specjalnych warunkach) oraz Scottish Medicines Consortium (SMC) – rekomendacja negatywna.

PBAC przyjął, że leczenie nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną dla niektórych pacjentów powoduje znaczną poprawę skuteczności nad gemcytabiną w monoterapii. PBAC uznał, że przedłożone dane kliniczne wykazały korzyści w przeżyciu całkowitym (OS) i przeżyciu bez progresji choroby (PFS). Zauważył też znaczną toksyczność i działania niepożądane związane z terapią skojarzoną nab-paklitaksem wraz z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii, w szczególności występowanie neutropenii, zmęczenia i neuropatii obwodowych, a w konsekwencji wpływ na jakość życia pacjenta. PBAC uznał, że brak danych dot. jakości życia był istotnym ograniczeniem.

PBAC uznał, że roszczenie o wyższości (superiority) w skuteczności terapii skojarzonej nab-paklitaksem i gemcytabiną nad gemcytabiną było odpowiednio wspierane przez dowody naukowe, ale wyższość (superiority) w odniesieniu do bezpieczeństwa nie.



---

W przypadku rekomendacji SMC, uzasadnienie firmy Celgene dot. kosztów leczenia w stosunku do jego korzyści nie było wystarczające do pozytywnego zaopiniowania finansowania leku.

W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla nab-paklitakseku w skojarzeniu z gemcytabiną stosowanego w I linii leczenia w przerzutowym raku trzustki. Datę spotkania, podczas którego podjęta zostanie decyzja o refundacji leku, zaplanowano na 3 września 2014 r.

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

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono pisemnie do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z prośbą o przekazanie danych dotyczących m.in. kosztów ocenianej interwencji w ostatnich latach. Mimo ponowienia prośby, nie otrzymano danych od NFZ dotyczących stanu finansowania nab-paklitakselu we wnioskowanych wskazaniach.

Obecnie na wykazie leków refundowanych nie znajduje się żaden produkt leczniczy zawierający nab-paklitaxel.

## 10. Piśmiennictwo

<b>AOTM-OT-431-2/2014</b>	„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, AOTM-OT-431-2/2014
<b>ChPL 5-Fluorouracil–Ebewe</b>	ChPL 5-Fluorouracil–Ebewe, <a href="http://www.urpl.gov.pl/drugs">http://www.urpl.gov.pl/drugs</a> (data dostępu: 13.02.2014)
<b>ChPL Abraxane</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abraxane
<b>ChPL Afinitor</b>	ChPL Afinitor (ostatnia aktualizacja ChPL: 03.01.2014 r.), <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&amp;mid=">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&amp;mid=</a> (data dostępu: 13.02.2014 r.)
<b>ChPL Campto</b>	ChPL Campto; <a href="http://www.urpl.gov.pl/drugs">http://www.urpl.gov.pl/drugs</a> (data dostępu: 13.02.2014 r)
<b>ChPL Fluorouracil Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord
<b>ChPL Gemzar</b>	ChPL Gemzar (data ostatniej zmiany ChPL: 06.2013 r.), <a href="http://www.urpl.gov.pl/drugs">http://www.urpl.gov.pl/drugs</a> (data dostępu: 13.02.2014)
<b>ChPL Irinotecan CSC</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Irinotecan CSC
<b>ChPL Irinotecan Kabi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Irinotecan Kabi
<b>ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA</b>	ChPL LEUCOVORIN Ca TEVA (data ostatniej zmiany ChPL: 17.05.2010 r.), <a href="http://www.urpl.gov.pl/drugs">http://www.urpl.gov.pl/drugs</a> (data dostępu: 13.02.2014)
<b>ChPL Oxaliplatin Kabi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi
<b>Ciliberto 2013</b>	Domenico Ciliberto, Cirino Botta, Pierpaolo Correale, Marco Rossi, Michele Caraglia, Pierfrancesco Tassone, Piersandro 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
<b>Conroy 2011</b>	Conroy et al: FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer; N Engl J Med 2011;364:1817-25.
<b>EMA 2013</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Abraxane, Procedure No. EMEA/H/C/000778/II/0055, EMA/CHMP/627629/2013, 21 November 2013
<b>ENTES 2012</b>	Massimo Falconi, Detlef Klaus Bartsch, Barbro Eriksson, Günter Klöppel, José M. Lopes, Juan M. O'Connor, Ramón 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
<b>ESMO 2012</b>	K. Öberg, 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
<b>ESMO ESDO 2012</b>	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
<b>Gourgou-Bourgade 2013</b>	Sophie Gourgou-Bourgade, Caroline Bascoul-Mollevi, Françoise Desseigne, Marc Ychou, Olivier Bouche, Rosine Guimbaud, Yves Be'couarn, Antoine Adenis, Jean-Luc Raoul, Valérie Boige, Jocelyne Be'rilie, 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
<b>Gresham 2014</b>	Gillian K Gresham, George A Wells, Sharlene Gill, Christopher Cameron and Derek J Jonker, Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis, BMC Cancer 2014, 14:471
<b>Hoff 2013</b>	Daniel D. Von Hoff, M.D., Thomas Ervin, M.D., Francis P. Arena, M.D., E. Gabriela Chiorean, M.D., Jeffrey Infante, M.D., Malcolm Moore, M.D., Thomas Seay, M.D., Sergei A. Tjulandin, M.D., Wen Wee Ma, M.D., Mansoor N. Saleh, M.D., Marion Harris, M.D., Michele Reni, M.D., Scot Dowden, M.D., Daniel Laheru, M.D., Nathan Bahary, M.D., Ramesh K. Ramanathan, M.D., Josep Taberner, M.D., Manuel Hidalgo, M.D., Ph.D., David Goldstein, M.D., Eric Van Cutsem, M.D., Xinyu Wei, Ph.D., Jose Iglesias, M.D., and Markus F. Renschler, M.D., Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine, N Engl J Med 2013;369:1691-703.
<b>Hu 2011</b>	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
<b>Hubalewska-Dydejczyk 2011</b>	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

<b>Kulke 2010</b>	Kulke M.K, Lowell B. Anthony, MD,† David L. Bushnell, MD,‡ WouterW. de Herder, MD, PhD Stanley J. Goldsmith, MD,   David S. Klimstra, MD,¶ Stephen J. Marx, MD,‡ Janice L. Pasiaka, 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)
<b>Lee 2013</b>	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
<b>NCCN 2014</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pancreatic Adenocarcinoma, v. 1.2014, NCCN.org
<b>NCCN 2014 (pNET)</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Neuroendocrine Tumors, v. 2.2014, NCCN.org
<b>NCI 2013</b>	National Cancer Institute: Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®); <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional/page5/AllPages/Print">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional/page5/AllPages/Print</a>
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)
<b>Ontario 2011</b>	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.
<b>Ontario 2011</b>	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.
<b>Ontario 2013</b>	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.
<b>Ontario 2013</b>	Jonker D, Bottell 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
<b>PBAC 2014</b>	March 2014 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations, <a href="http://cache-au.funnelback.com/search/cache.cgi?collection=fed-gov&amp;doc=funnelback-web-crawl.warc&amp;off=1099472958873&amp;len=16086&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2014-03%2Fpositive-recommendations.doc&amp;profile=health">http://cache-au.funnelback.com/search/cache.cgi?collection=fed-gov&amp;doc=funnelback-web-crawl.warc&amp;off=1099472958873&amp;len=16086&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2014-03%2Fpositive-recommendations.doc&amp;profile=health</a>
<b>PUO 2011</b>	Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Via Medica, Gdańsk 2011
<b>PUO 2013</b>	Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
<b>Rocha Lima 2004</b>	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.
<b>SMC 2014</b>	The Scottish Medicines Consortium, paclitaxel formulated as albumin bound nanoparticles 5mg/mL powder for suspension for infusion (Abraxane®) SMC No. (968/14)
<b>Stahopoulos 2006</b>	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.
<b>Szczeklik 2012</b>	Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2012 r. , Wydawca: Medycyna Praktyczna
<b>Takahara 2013</b>	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 · 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
<b>Xie 2010</b>	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
<b>Yi 2009</b>	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

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategia wyszukiwania publikacji.

Tabela 42 Strategia wyszukiwania w bazie Medline i Embase (via Ovid) dla nab-paklitaxselu w nowotworach trzustki (data wyszukiwania: 17.07.2014 r.)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
#5	#1 AND (#3 OR #4)	30
#4	"130-nm albumin-bound paclitaxel" [Mesh]	80
#3	nab*paclitaxel	232
#2	"Neoplasm, Pancreatic" OR "Pancreatic Neoplasm" OR "Pancreas Neoplasms" OR "Neoplasm, Pancreas" OR "Neoplasms, Pancreas" OR "Pancreas Neoplasm" OR "Neoplasms, Pancreatic" OR "Cancer of Pancreas" OR "Pancreas Cancers" OR "Pancreas Cancer" OR "Cancer, Pancreas" OR "Cancers, Pancreas" OR "Pancreatic Cancer" OR "Cancer, Pancreatic" OR "Cancers, Pancreatic" OR "Pancreatic Cancers" OR "Cancer of the Pancreas"	54538
#1	"Pancreatic Neoplasms"[Mesh]	54538

