



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz temozolomidu i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irinotekan, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

Rada Przejrzystości uważa za zadane usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 jest lekiem, w chemioterapii wielolekowej poprawiającym komfort i przedłużającym życie chorych na zaawansowanego raka trzustki.

Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie substancji czynnych:

- Irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki),



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

- Temozolomid we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone))

- Kapecytabina we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C.25.9 (nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone))

w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Irinotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksylesterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż IRI w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i o silniejszym działaniu cytotoksycznym wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich.

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przepuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). CAP jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu.

Alternatywne technologie medyczne

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

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

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

Skuteczność kliniczna, praktyczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach danych: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library.

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

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

- dla kapecytabiny: 3 badania RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu, oraz 1 metaanalizę badań RCT wykonanej dla OS, w której przedstawiono wynik metaanalizy dla porównania terapii skojarzonej GCB+CAP vs. GCB. Ponadto odnaleziono również 5 innych opracowań wtórnych (metaanaliz i przeglądów literatury), jednakże przedstawiały one wyniki badań RCT włączonych przez analityka AOTM do niniejszego przeglądu, a ponadto w przypadku metaanaliz podawały wynik metaanalizy łączny dla porównania gemcytabiny w monoterapii z gemcytabiną podawaną w skojarzeniu z lekami, będącymi pochodnymi fluoropirymidyny (w tym np. kapecytabiny, czy 5-fluorouracylu). W związku z powyższym publikacje te nie zostały opisane w poniższym opracowaniu

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

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- brak jakichkolwiek publikacji odnoszących się do temozolomidu, stosowanego w ocenianych rozpoznaniu;

- brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących irynotekanu w ocenianych dla niego badaniach;

- w odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10. Z uwagi na powyższe należy podkreślić, iż wyniki w tych badaniach były raportowane łącznie, bez podziału na umiejscowienie guza. Dlatego też nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie efektywności klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza;

- jedno z odnalezionych dla irynotekanu badań porównującego jego stosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną vs. monoterapia 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.

Wyniki:

Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy dla zastosowania irynotekanu w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:

- na podstawie badania Conroy 2011: jego stosowanie w schemacie chemioterapii FOLFIRINOX w porównaniu do monoterapii GEM wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie: dłuższego przeżycia całkowitego [mediana OS wyniosła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a HR= 0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), p<0,001], dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies., a HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), p<0,001]; większego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie [odpowiednio ORR: 31,6% vs. 9,4%, p<0,001]; oraz wyższego odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę przebiegu choroby [70,2% vs. 50,9%, p<0,001], przy jednoczesnym znamienne statystycznie częstszym występowaniu w tej grupie zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu ciężkości, takich jak: neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia, jak również biegunka oraz neuropatia czuciowa.

- na podstawie badań Rocha Lima 2004 oraz Stathopoulos 2006: jego stosowanie w skojarzeniu z gemcytabiną (schemat IRINOgem) w porównaniu do monoterapii GEM wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie wyższego odsetka odpowiedzi guza [badanie Rocha Lima 2004: TR wyniósł odpowiednio: 16,1% (95%CI: 11,1%; 22,3%) vs. 4,4% (95%CI:1,9%;8,6%), p<0,001. Jednakże w żadnych z tych badań nie osiągnięto znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami dla OS, czy TTP (czasu do progresji guza), zaś częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu ramionach tych badań. Jedynie istotnie statystycznie częściej w badaniu Stathopoulos 2006 w grupie IRINOgem vs. grupy GEM raportowano trombocytopenię w 3/4 stopniu ciężkości. Natomiast w badaniu Rocha Lima 2004 w grupie IRINOgem częściej obserwowano biegunkę, wymioty oraz odwodnienie oraz leukopenię.

Na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy (oraz odnalezionej metaanalizy tychże badań) dla zastosowania kapecytabiny w leczeniu nowotworów trzustki wykazano, iż:

- na podstawie badań: Cunningham 2009, Herrmann 2007: jej zastosowanie w terapii skojarzonej z gemcytabiną (schemat GEM-CAP) względem monoterapii GEM nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy badanymi grupami. Jedynie w analizie *post hoc* przeprowadzonej w badaniu Herrmann 2007, w subpopulacji chorych z dobrym stanem sprawności (90-100 punktów w skali Karnofsky'ego) wykazano znamienne statystycznie przewagę GEM-CAP względem GEM dla mediany OS (odpowiednio: 10,1 mies. vs. 7,4 mies.). Ponadto w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w 2 badaniach wykazano znamienne statystycznie przewagę terapii skojarzonej GEM-CAP względem GEM. W badaniu Cunningham 2009 mediana PFS w grupie GEM-CAP wynosiła: 5,3 mies. vs. 3,8 mies. w grupie GEM (HR=0,78 (95%CI:0,66;0,93), p=0,004). Natomiast w badaniu Herrmann 2007 znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami (na korzyść GEM-CAP) wykazano dla podgrupy chorych o dobrym stanie sprawności (HR= 0,69 (95%CI: 0,50;0,95), p=0,022), nie została ona jednak wykazana dla populacji ogólnej (mediana PFS w grupie GEM-CAP: 4,3 mies., zaś w grupie GEM: 3,9 mies., p=0,103). W badaniu Cunningham 2009 wykazano istotnie statystycznie wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w grupie GEM-CAP vs. grupa GEM (odpowiednio 19,1% vs. 12,4%, p=0,034). Natomiast analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w tych badaniach wykazała, iż w grupie GEM-CAP zaobserwowano więcej przypadków neutropenii, co nie wiązało się jednak z większą liczbą przypadków gorączki neutropenicznej. Ponadto stwierdzono, iż dołączenie CAP do GEM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (ang. *Hand-foot syndrome*, HFS), jednakże jedynie u 4% rozwinął się HFS w 3/4 stopniu ciężkości.

- na podstawie badania Bernhard 2008: nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą chorych leczonych GEM-CAP, a grupą pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii dla jakości życia, a uzyskane odsetki korzyści klinicznych (CRB) były podobne w obu grupach (p=0,8).

- wyniki metaanalizy przeprowadzonej w badaniu Cunningham 2009 oraz metaanalizy Xie 2010: metaanaliza wykonana przez autorów badania Cunningham 2009 wykazała: znamienne statystycznie

dłuższy OS, na korzyść GEM-CAP względem GEM [HR=0,86 (95%CI: 0,75; 0,98), p=0,02]. Ponadto w metaanalizie *Xie 2010* wykazano istotnie statystycznie większą poprawę 6-mies. OS w grupie chorych, leczonych GEM-CAP względem grupy pacjentów, otrzymujących GEM.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy oraz badań pierwotnych dotyczących temozolomidu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone).

Bezpieczeństwo stosowania

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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

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

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

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ substancje czynne:

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

są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w 2013 roku wydano łącznie 2 zgody na leczenie temozolomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu, a liczba wniosków na leczenie temozolomidem w roku 2013 roku – 1 wniosek. W latach 2012 - 2013 wydano łącznie 3 zgody na leczenie kapecytabiną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Natomiast liczba złożonych wniosków na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej wyniosła w latach

2012-2013 roku – 2 wnioski. W odniesieniu do substancji czynnej irinotekan w 2012 roku złożono 11 wniosków oraz wydano tyle samo zgód na leczenie pacjentów z rozpoznaniem C25; C25.1; C25.8; C25.9. Podobnie w roku 2013 złożono 11 wniosków oraz wydano 11 zgód na leczenie z zastosowaniem tej substancji czynnej w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

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

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu: 1. Irinotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9), 2.Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), 3.Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), AOTM-OT-431-43/2013, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.