



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Program leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej -  
gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do  
kodu ICD-10: kody ICD-10:C24.1**

Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego  
realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

AOTM-DS-431-4/2014

Data ukończenia: 20.03. 2014 r.

## 1. Spis treści

<b>1.</b>	<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Problem decyzyjny</b> .....	<b>5</b>
4.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji .....	5
4.3.	Problem zdrowotny.....	6
4.4.	Oceniana technologia medyczna.....	9
4.1.1.	Charakterystyka .....	9
4.1.2.	Rekomendacje kliniczne .....	10
4.1.3.	Rekomendacje finansowe .....	12
4.1.4.	Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych.....	12
4.4.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce.....	13
4.5.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu .....	17
4.5.1.	Wybór komparatora .....	19
<b>5.</b>	<b>Ocena efektywności klinicznej i praktycznej</b> .....	<b>20</b>
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	20
5.2.	Wyniki analizy klinicznej.....	21
5.3.	Podsumowanie.....	38
5.4.	Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające .....	39
<b>6.</b>	<b>Analiza ekonomiczna</b> .....	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b>Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia</b> .....	<b>47</b>
<b>8.</b>	<b>Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>48</b>
<b>9.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>50</b>
<b>10.</b>	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>53</b>
<b>11.</b>	<b>Spis tabel</b> .....	<b>54</b>
<b>12.</b>	<b>Załączniki</b> .....	<b>55</b>

## 2. Wykaz skrótów

**AOTM** - Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AIDS**- Zespół nabytego niedoboru (rzadziej upośledzenia) odporności

**BAC**- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

**CCC**- (ang. *Cholangiocarcinoma*) Nowotwory złośliwe dróg żółciowych

**ChPL** - charakterystyka produktu leczniczego

**CIS**-cisplatyna

**dFdC**- gemcytabina

**EMA** - European Medicines Agency

**ERCP**- wsteczna cholangiopankreatografia

**ESMO** - European Society for Medical Oncology

**FAP**- zespół polipowatości rodzinnej

**FDA** - Food and Drug Administration

**FU**- 5-fluorouracyl

**GEM**- gemcytabina

**GFR**- współczynnik przesączania kłębuszkowego

**HR**- (ang. Hazard ratio), ryzyko względne

**KT**- komputerowa tomografia

**KW** - Konsultant Wojewódzki

**MZ** - Ministerstwo Zdrowia

**MRCP**- rezonans magnetyczny

**NDRP**- niedrobnokomórkowym rakiem płuca

**NFZ** - Narodowy Fundusz Zdrowia

**OS** - przeżycie całkowite

**PEFG**- schemat leczenia: cisplatyna, epirubicyna, 5-fluorouracyl, gemcytabina

**PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

**PUO** - Polska Unia Onkologii

**RCT** - (ang. randomized controlled trial) - badanie kontrolowane z randomizacją

**RECIST**- kryteria Response Evaluation Criteria In Solid Tumour

**RK/RP** - Rada Konsultacyjna / Rada Przejrzystości

**TTP**- Czas do progresji choroby

**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**UICC/AJCC**- Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee

**USG**- ultrasonografia

**Ustawa** - Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

### 3. Podstawowe informacje o wniosku

---

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **10 stycznia 2014 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **15 października 2013 r.**

---

Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach):

**Gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:C24.1 - Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)**

Zakres finansowanych świadczeń:

**chemioterapia niestandardowa**

---

**Wnioskodawca (pierwotny):**

nie dotyczy

---

**Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego zawierającego w swoim składzie substancję czynną gemcytabinę:**

Gembin- Actavis Polska

Gemcit- Fresenius Kabi

Gemcitabine Polfa Łódź- Polfa Łódź SA

Gemliquid- EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg KG

Gemsol- EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg KG

Gemcitabine Accord- Accord Healthcare Limited

---

#### KARTA NIEJAWNOŚCI

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

---

## 4. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: **Gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 - Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)**.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku, pismo znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: substancja czynna **Gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 - Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)**.

Agencja Oceny Technologii Medycznych wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Otrzymano negatywną odpowiedź na opisany wyżej sposób postępowania w dniu 26.02.2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-89/DJ/14.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych.

Zwrócono się także do Konsultantów Krajowych i Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej, chirurgii onkologicznej oraz gastroenterologii zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o opinię w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podanie gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu.

### 4.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Świadczenie opieki zdrowotnej „podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 - Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)” niebyło wcześniej przedmiotem oceny AOTM.

Wydane do tej pory stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące ocenianej technologii zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wskazania C24.1**

Dokumenty nr i data wydania	Uchwała / Stanowisko / Opinia RK / RP
<p><b>w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</b></p>	
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p>	<p style="text-align: center;"><u>Stanowisko</u></p> <p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie</u></p> <p><b>Prezes Agencji</b>, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych i międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny. Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej także nie wymienia oksaliplatyny jako opcji terapeutycznej w tych rozpoznaniach.</p>

### 4.3. Problem zdrowotny

Kod ICD-10: C24.1 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych -brodawka większa dwunastnicy Vatera

#### Definicja

Nowotwory złośliwe dróg żółciowych (ang. *cholangiocarcinoma*, CCC), dotyczą najczęściej komórek nabłonkowych, wywodzących się z cholangiocytołów – komórek tworzących ścianę przewodów żółciowych. Inne rodzaje złośliwych nowotworów dróg żółciowych należą do rzadkości. Są to np. mięsaki (*sarcoma*) lub chłoniaki (*lymphoma*) najczęściej występujące u osób z AIDS, albo mięsaki prążkowanokomórkowe (*rhabdomyosarcoma*) spotykane u dzieci. Rak dróg żółciowych może powstawać w wewnątrzwątrobowych odcinkach dróg żółciowych, czyli w kanałkach i przewodnikach żółciowych, oraz w prawym i lewym przewodzie wątrobowym. Może również występować w każdym odcinku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – od połączenia we wnęce wątroby prawego i lewego przewodu wątrobowego w przewód wątrobowy wspólny, aż do brodawki Vatera, czyli ujścia dróg żółciowych w dwunastnicy<sup>1</sup>. Nowotwory złośliwe brodawki większej dwunastnicy (Vatera) są heterogenną grupą, rozrastająca się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmują okolicę okołobrodawkową. Guzy brodawki Vatera najczęściej mają formę gruczolakoraków, lub rzadziej pojawiających się guzów neuroendokrynnych. Region okołobrodawkowy to okolica, w której nowotwory

<sup>1</sup>Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/nawotwory-pecherzyka-zolciowego/> (dostęp 28.02.2014 r.)

gruczolowe mogą rozwinąć się z nabłonka brodawki Vatera, przewodu trzustkowego oraz dystalnej części przewodu żółciowego wspólnego<sup>2</sup>.

### **Epidemiologia**

Zapadalność na CCC wynosi 1-2/100 000/rok, najczęściej chorują mężczyźni > 65 rż. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%<sup>3</sup>.

Rak brodawki Vatera jest względnie rzadkim nowotworem. Występuje z częstością 0,57 na 100000 osób na rok, stanowiąc około 2% wszystkich raków przewodu pokarmowego i 20% raków zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Choroba ta dotyczy zwłaszcza osób powyżej 60. roku życia, częściej mężczyzn niż kobiet. Czynnikiem zwiększającym 100 - 200-krotnie ryzyko wystąpienia tej choroby jest uwarunkowany genetycznie zespół polipowatości rodzinnej (FAP). Guz może rozrastać się do wewnątrz światła przewodu pokarmowego lub wzdłuż przewodów żółciowych. W 40% przypadków obserwowane są przerzuty do trzustkowo-dwunastniczych węzłów chłonnych<sup>4</sup>.

### **Etiologia i patogeneza**

Większość guzów brodawki Vatera stanowią raki. Nierzadko jednak w tej lokalizacji spotyka się także gruczolaki i nowotwory neuroendokrynne. Rak może się rozrastać do światła przewodu pokarmowego lub wzdłuż przewodów żółciowych<sup>5</sup>.

Przebieg kliniczny i rokowanie raków brodawki Vatera są związane z lokalizacją anatomiczną i typem histologicznym. Nowotwory wywodzące się z dystalnego odcinka przewodu żółciowego są bardziej agresywne, a ich przebieg jest podobny jak w raku trzustki.

W zaawansowanych przypadkach raków tej okolicy biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) wykonana pod kontrolą ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (TK) stanowi podstawę zarówno morfologicznej weryfikacji procesu nowotworowego, jak i określenia typu nowotworu.

### **Obraz kliniczny i rozpoznanie**

Tak jak w przypadku innych chorób związanych ze zwężeniem dróg żółciowych, rak brodawki Vatera charakteryzuje się wzrostem osoczowego stężenia bilirubiny, aktywnością fosfatazy alkalicznej, gamma glutamylotranspeptydazy, a niekiedy także aminotransferaz. Rozpoznanie guza brodawki Vatera ustala się najczęściej na podstawie badań endoskopowych i badań obrazowych. Wykonanie duodenoskopii (endoskop wprowadzony jest przez przełyk i żołądek do dwunastnicy) aparatem z optyką boczną, umożliwia nie tylko pobranie wycinków ze zmiany, ale także wymazu szczoteczkowego z dróg żółciowych za pomocą szczotki wprowadzonej poprzez kanał roboczy aparatu. Wśród innych badań ważną rolę odgrywa badanie ultrasonograficzne i tomografia komputerowa jamy brzusznej. W USG stwierdza się poszerzenie dróg żółciowych na całym ich przebiegu. Podobne zmiany wykrywa tomografia

---

<sup>2</sup> Winter K., Częstość występowania, objawy, rozpoznawanie i endoskopowe leczenie guzów brodawki Vatera, Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (6): 283–288

<sup>3</sup> Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, tom I, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, 895 - 900.

<sup>4</sup> Małecka-Panas E., Rak brodawki Vatera, [http://gastrologia.mp.pl/choroby/pecherzyk/show.html?id=50820]

<sup>5</sup> Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, tom I, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, 895 - 900.

komputerowa, która dodatkowo różnicuje pochodzenie zmiany i ocenia stopień zaawansowania nowotworu. Rezonans magnetyczny (MRCP) z 85—100% dokładnością określa miejsce występowania i stopień zwężenia dróg żółciowych. Wsteczna cholangiopankreatografia (ERCP) jest metodą diagnostyczną i terapeutyczną. Umożliwia ona pobranie biopsji ze zmienionej chorobowo brodawki, a po zakontrastowaniu dróg żółciowych, dokładną ocenę miejsca i stopnia zwężenia dróg żółciowych. Jednak pewną diagnozę ustala się zwykle dopiero na podstawie zbadania całego preparatu histopatologicznego po zabiegu operacyjnym<sup>6</sup>. Standardowa pooperacyjna ocena patomorfologiczna poza opisem makroskopowym powinna zawierać następujące informacje:

- typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia;
- ocenę zaawansowania według klasyfikacji Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC);
- liczbę i lokalizację usuniętych węzłów chłonnych oraz informację o ich zajęciu przez przerzuty;
- stopień zróżnicowania nowotworu;
- ocenę marginesów wolnych od nacieku nowotworowego — ze względu na duży odsetek nawrotów miejscowych szczególnie istotna jest ocena okolicy zaotrzewnowej zawierającej okołonnerwową tkankę łączną przylegającą do tętnicy kręzkowej (w preparacie pooperacyjnym okolica ta powinna być oznaczona przez chirurga)<sup>7</sup>.

Tabela 2. Definicje cech TNM w raku brodawki Vatera 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 brodawki Vatera lub zwieracza Oddiego
T2	Guz naciekający ścianę dwunastnicy
T3	Guz naciekający trzustkę
T4	Guz naciekający tkanki miękkie około trzustkowe lub inne sąsiednie narządy bądź struktury
<b>N</b>	<b>Regionalne węzły chłonne</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 do odległych narządów</b>
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

## Leczenie

<sup>6</sup>Małecka-Panas E., Daniel P., Rak brodawki Vatera, [http://gastrologia.mp.pl/choroby/pecherzyk/show.html?id=50820].

<sup>7</sup>Potemski M., Pokowski W., Nowotwory układu pokarmowego [w:] Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Via Medica, Gdańsk 2013, 140-149.



U około 60–80% chorych, raka brodawki Vatera rozpoznaje się w stadium operacyjnym. Przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego są: wodobrzusze, naciekanie dużych naczyń przez nowotwór, zajęcie węzłów chłonnych poza zasięgiem resekcji, wszczepy nowotworu w błonie surowiczej oraz przerzuty narządowe. Metodą z wyboru jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a lub jej modyfikacja z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso-Longmire'a, wraz z regionalną limfadenektomią. Ponieważ zajęcie węzłów chłonnych stwierdza się u około 30% chorych z guzami T1, mniej radykalne resekcje miejscowe powinny być ograniczane do wybranych chorych (guz < 2,0 cm, przeciwwskazania do rozległych resekcji). Częstość nawrotów miejscowych w tej grupie sięga 50%. Endoskopowe resekcje są uzasadnione w przypadku wczesnych i przedinwazyjnych nowotworów. Mikro- lub makroskopowo nieradykalna resekcja endoskopowa jest wskazaniem do pankreatoduodenektomii. U chorych w stadium nieoperacyjnym paliatywnym zabiegiem zmniejszającym żółtaczkę jest endoskopowe protezowanie dróg żółciowych. Zasady paliatywnego postępowania chirurgicznego są podobne do stosowanych u chorych na raka głowy trzustki<sup>8</sup>.

## Rokowanie

Średni czas przeżycia po operacji wynosi 30-50 miesięcy, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 30-50%<sup>9</sup>.

## 4.4. Oceniana technologia medyczna

### 4.1.1. Charakterystyka

Tabela 3. Opis ocenianej technologii medycznej – gemcytabina (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord)

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, moc, rodzaj i wielkość opakowania	Gemcitabine Accord, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	gemcytabina
Kod ATC	L01BC05- analogi pirymidyny
Mechanizm działania Farmakokinetyka Farmakodynamika	Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotyduowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).
Data i miejsce wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	--
Wszystkie zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</li> <li>• Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</li> <li>• Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatiną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.</li> </ul>

<sup>8</sup> Potemski M., Pokorski W., Nowotwory układu pokarmowego [w:] Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Via Medica, Gdańsk 2013, 140-149.

<sup>9</sup> Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, tom I, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, 895 - 900.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyna wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.</li> <li>• Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba, że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.</li> </ul>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	--
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub Mannitol (E421), Sodu octan trójwodny (E262), Kwas solny 1N (E507) (do ustalenia pH: 2,9-3,1), sodu wodorotlenek 1N (E524)
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

#### 4.1.2.Rekomendacje kliniczne

##### Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W ramach niniejszej analizy, w dniu 10 lutego 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz innych stron internetowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu nowotworu brodawki Vatera (C24.1). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje z aktualnymi wytycznymi odnoszącymi się do ocenianego wskazania, w tym wytyczne Polskiej Unii Onkologii.

Według odnalezionych wytycznych u większości chorych z rakiem brodawki Vatera rozpoznaje się w stadium operacyjnym, stąd standardowym postępowaniem jest pankreatoduodenektomia wraz z regionalną limfadenektomią. Leczenie operacyjne nie jest jednak zalecane m.in. w przypadku zajęcia węzłów chłonnych poza zasięgiem resekcji, wszczepów nowotworu w błonie surowiczej oraz przerzutów narządowych. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych przeprowadza się mniej radykalne resekcje miejscowe, które jednak zalecane są tylko u niektórych pacjentów (guz < 2,0 cm). Brak jest zalecanych schematów chemioterapii adjuwantowej po resekcji guza. Leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym rekomendowane jest jedynie w ramach badania klinicznego. W zaleceniach Polskiej Unii Onkologii zaznaczono, że jedno z badań III fazy wykazało przewagę uzupełniającej chemioterapii GEM lub FU wobec obserwacji, natomiast napromienianie łoża guza w skojarzeniu z chemioterapią FU może poprawiać kontrolę miejscową, chociaż wpływ na przeżycia odległe jest niepewny.

W przypadku guzów nieresekcyjnych u chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć zastosowanie chemioterapii. Rekomendacje PUO wskazują możliwość zastosowania chemioterapii GEM+CIS, natomiast rekomendacje brytyjskie wskazują na GEM w monoterapii (należy jednak zwrócić uwagę, że są to wspólne zalecenia dla nowotworów trzustki, regionu okołobrodawkowego oraz brodawki Vatera). Brak jest jednak rekomendowanych schematów chemioterapii. Wartość chemioterapii w paliatywnym leczeniu jest niepewna.

Tabela 4. Opis świadczeń alternatywnych na podstawie światowych oraz polskich wytycznych dotyczących leczenia nowotworów brodawki Vatera (C24.1)

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
-----	----------------------	------------------------	--------------

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nowotwory układu pokarmowego: Rak trzustki i brodawki Vatera	<p><u>Leczenie raka brodawki Vatera w stadium operacyjnym</u></p> <p>Metodą z wyboru jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a lub jej modyfikacja z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso-Longmire'a, wraz z regionalną limfadenektomią. Ponieważ zajęcie węzłów chłonnych stwierdza się u około 30% chorych z guzami T1, mniej radykalne resekcje miejscowe powinny być ograniczane do wybranych chorych (guz &lt; 2,0 cm, przeciwwskazania do rozległych resekcji). Częstość nawrotów miejscowych w tej grupie sięga 50%. Endoskopowe resekcje są uzasadnione w przypadku wczesnych i przedinwazyjnych nowotworów. Mikro- lub makroskopowo nieradykalna resekcja endoskopowa jest wskazaniem do pankreatoduodenektomii. U chorych w stadium nieoperacyjnym paliatywnym zabiegiem zmniejszającym żółtaczkę jest endoskopowe protezowanie dróg żółciowych.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające</u></p> <p>U około 50–70% chorych leczonych chirurgicznie dochodzi do nawrotu. <b>W badaniu klinicznym III fazy wykazano przewagę uzupełniającej CTH gemcytabiną lub fluorouracyłem wobec obserwacji, zalecane jest jednak leczenie gemcytabiną.</b> U chorych z czynnikami złego rokowania (resekcja R1, zajęcie węzłów chłonnych) podejmowano także próby zastosowania RTH lub uzupełniającej CRTH. Retrospektywne analizy wskazują, że napromienianie łoża guza oraz regionalnych węzłów chłonnych w skojarzeniu z fluorouracyłem wydaje się u takich chorych poprawiać kontrolę miejscową i przeżycia.</p> <p><u>Leczenie paliatywne</u></p> <p>Wartość CTH w paliatywnym leczeniu jest niepewna. Mimo to u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej <b>należy rozważyć zastosowanie skojarzenia gemcytabiny z cisplatyną</b>, ponieważ w badaniu III fazy, obejmującym również chorych z tym nowotworem, wykazano wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z monoterapią GCB.</p>
2	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013	Nowotwory wątroby i dróg żółciowych	<p><u>Chemioterapia w raku dróg żółciowych</u></p> <p><b>Kombinacja gemcytabiny i cisplatyny jest uznawana jako leczenie pierwszej linii w nieoperacyjnym lub zaawansowanym raku dróg żółciowych (kategoria rekomendacji 1)</b></p> <p>Panel ekspertów, do rekomendacji kategorii 2A w leczeniu raku dróg żółciowych, włączył terapie przy zastosowaniu: gemcytabina + oksaliplatyna lub gemcytabina + kapecytabina, kapecytabina + cisplatyna lub kapecytabina + oksaliplatyna, fluoracyl + cisplatyna lub fluoracyl + oksaliplatyna, lub monoterapię za pomocą gemcytabiny, kapecytabiny lub fluoracylu.</p> <p>Nie należy stosować gemcytabiny wraz z fluoracyłem ze względu na dużą toksyczność zaobserwowaną w tym schemacie leczenia.</p>
3	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2011	Rak dróg żółciowych: wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji	<p><b>Skojarzona terapia gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest uznawana za standard opieki zdrowotnej (1A).</b></p> <p>Wykazano, że powyższe połączenie, zwiększa wskaźniki przeżycia pacjentów, przy jednoczesnym braku istotnej klinicznie toksyczności.</p>
4	BSG 2005	Nowotwory trzustki, regionu okołobrodawkowego oraz brodawki Vatera	<p>Ze względu na podobieństwo kliniczne, autorzy rekomendacji przedstawili zalecenia dla nowotworów trzustki, regionu okołobrodawkowego oraz brodawki Vatera.</p> <p>Leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym powinno być włączone jedynie w ramach badania klinicznego (A). <b>Jeżeli chemioterapia stanowi leczenie paliatywne, zalecana jest GEM w monoterapii (A).</b></p> <p>Schematy chemioterapii zawierające nowe produkty lecznicze powinny być stosowane jedynie w ramach badania klinicznego (C).</p>

### 4.1.3.Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszej analizy, w dniu 10 lutego 2014 roku przeprowadzono przeszukiwanie stron internetowych Agencji HTA tj. CADTH (Kanada), HAS (Francja), NICE (Wielka Brytania), PBAC (Australia), SBU (Szwecja), IQWiG (Niemcy), SMC (Szkocja) oraz innych w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla gemcytabiny w leczeniu nowotworów brodawki Vatera. Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dla ocenianego wskazania.

Odnaleziona rekomendacja PTAC zaleca finansowanie gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla gemcytabiny we wskazaniu: nowotwory brodawki Vatera (C24.1)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>PTAC 2010, Nowa Zelandia</b>	Rozszerzenie finansowania gemcytabiny o populację pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera	<p><u>Zalecenia:</u> Finansowanie gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera, jest zalecane.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nowotwór dróg żółciowych występuje rzadko i stąd istnieje ograniczona liczba dowodów naukowych dotyczących leczenia w tym wskazaniu. Istniejące badania wykazują przewagę schematu GEM+CIS w porównaniu do FU+CIS, choć dowody były słabe i wymagają dalszej weryfikacji. Zalecany schemat chemioterapii, w przypadku refundacji GEM, to GEM+CIS w maksymalnie 8 cyklach.</p>

### 4.1.4.Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych

#### Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów dróg żółciowych w tym nowotworów złośliwych brodawki większej dwunastnicy Vatera. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz British Society of Gastroenterology rekomendują zastosowanie gemcytabiny i gemcytabiny + cisplatyny jako opcji uzupełniającego oraz paliatywnego leczenia nowotworów złośliwych brodawki większej dwunastnicy Vatera. W publikacjach NCCN oraz ESMO autorzy odnoszą się do schematu leczenia nowotworów dróg żółciowych, w przypadku których rekomendowana jest kombinacja gemcytabiny i cisplatyny.

#### Podsumowanie rekomendacji finansowych

Odnaleziono jedną rekomendację finansową autorstwa PTAC, dotyczącą zastosowania gemcytabiny w leczeniu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka dróg żółciowych (w tym nowotworów nabłonkowych brodawki Vatera i pęcherzyka żółciowego). Autorzy rekomendacji wydali pozytywną opinię, zaznaczając przy tym, iż gemcytabina nie jest zarejestrowana przez Medsafe w Nowej Zelandii we

wnioskowanym wskazaniu, jednakże istnieją dowody naukowe wskazujące na skuteczność kliniczną gemcytabiny w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym dróg żółciowych.

Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia gemcytabiną w C24.1

Podsumowanie rekomendacji klinicznych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Rekomendacje	
			Pozytywna (+) /negatywna (-)	Uwagi
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	2013	Polska	+	<b>Gemcytabina jest rekomendowana</b> w leczeniu raka brodawki Vatera jako terapia uzupełniająca a także w skojarzeniu z cisplatyną jako leczenie paliatywne.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2013	USA	bd	Kombinacja gemcytabiny i cisplatyny jest uznawana jako leczenie pierwszej linii w nieoperacyjnym lub zaawansowanym <b>raku dróg żółciowych</b> (kategoria rekomendacji 1). <b>W wytycznych brak jest informacji odnoszących się bezpośrednio do leczenia brodawki większej dwunastnicy Vatera.</b>
European Society for Medical Oncology (ESMO)	2011	Francja	bd	Skojarzona terapia gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym <b>rakiem dróg żółciowych</b> jest uznawana za standard opieki zdrowotnej (1A). <b>W wytycznych brak jest informacji odnoszących się bezpośrednio do leczenia brodawki większej dwunastnicy Vatera.</b>
British Society of Gastroenterology (BSG)	2005	Wielka Brytania	+	Ze względu na podobieństwo kliniczne, autorzy rekomendacji przedstawili zalecenia dla nowotworów trzustki, regionu okołobrodawkowego oraz brodawki Vatera. Leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym powinno być włączone jedynie w ramach badania klinicznego (A). <b>Jeżeli chemioterapia stanowi leczenie paliatywne, zalecana jest GEM w monoterapii (A).</b>
Podsumowanie rekomendacji finansowych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Rekomendacje	
			Pozytywna (+) / negatywna (-)	Uwagi
PTAC	2010	Nowa Zelandia	+	Komisja PTAC rekomenduje zastosowanie gemcytabiny w leczeniu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka dróg żółciowych (w tym nowotworów nabłonkowych brodawki Vatera i pęcherzyka żółciowego), tylko w sytuacji, gdy ta opcja leczenia nie zwiększy kosztów poniesionych przez sektor ochrony zdrowia. Gemcytabina nie jest zarejestrowana przez Medsafe w Nowej Zelandii w powyższym wskazaniu.

#### 4.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem C do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., gemcytabina jest refundowana w ramach leków, stosowanych w chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

**Tabela 7.** Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

L p.	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
1	gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099907 75200	1020.0, Gemcita binum	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
2	gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099907 75224	1020.0, Gemcita binum	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
3	gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	59099908 18143	1020.0, Gemcita binum	140,40	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
4	gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	59099908 32941	1020.0, Gemcita binum	104,33	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
5	gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	59099908 32958	1020.0, Gemcita binum	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
6	gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	59099908 32965	1020.0, Gemcita binum	372,60	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
7	gemcitabinum	Gemcita bine Polfa Łódź, proszek do	1 fiol.	59099908 50297	1020.0, Gemcita binum	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0 zł

		sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg									
8	Gemcita binum	Gemcita bine Polfa Łódź, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	59099908 50365	1020.0, Gemcita binum	64,10	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0 zł
9	gemcitab inum	Gemcita binum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	59099909 76072	1020.0, Gemcita binum	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0 zł
10	gemcitab inum	Gemcita binum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	59099909 76089	1020.0, Gemcita binum	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0 zł
11	gemcitab inum	Gemcita binum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	59099909 76102	1020.0, Gemcita binum	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0 zł
12	gemcitab inum	Gemliquid, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	59099907 70052	1020.0, Gemcita binum	37,80	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
13	gemcitab inum	Gemliquid, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	59099907 70076	1020.0, Gemcita binum	189,00	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
14	gemcitab inum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu	1 fiol.a 5 ml	59099908 70998	1020.0, Gemcita binum	37,80	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł



		do infuzji, 200 mg									
15	gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	59099908 71032	1020.0, Gemcitarbinum	189,00	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł
16	gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	59099908 71049	1020.0, Gemcitarbinum	378,00	396,90	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0 zł

Według danych przekazanych przez NFZ w latach 2012 -2013 gemcytabina była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej. W 2012 r. NFZ wydał 2 zgody na finansowanie gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu na kwotę 2 340 PLN. W 2013 r. wydano 6 zgód na łączną kwotę 6 397,03 PLN.

**Tabela 8** Zestawienie danych otrzymanych z NFZ dotyczących gemcytabiny we wskazaniu ICD-10: C24.1

Rok wydania	Nazwa międzynarodowa	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu-zgoda
2012	Gemcitabinum	2	2 340 PLN
2013		6	6 397,03 PLN

Komentarz analityków AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość leku dla cyklu - zgoda” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL) na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w powyższym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby wniosków oraz liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku hipotetycznych pacjentów.



#### 4.5. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce we wskazaniach ujętych w zleceniu MZ.

**Tabela 9.** Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu uwzględnionym w zleceniu MZ

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
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>W leczeniu chorych na zaawansowanego raka brodawki Vatera (ICD-10 C24.1) stosowana jest gemcytabina (najczęściej – w skojarzeniu z cisplatyną, rzadziej – samodzielnie).</p>	<p>Nie dotyczy – w leczeniu chorych na zaawansowanego raka brodawki Vatera (ICD-10 C24.1) stosowana jest gemcytabina</p>	<p>Najtańszą technologią stosowaną w leczeniu chorych na zaawansowanego raka brodawki Vatera (ICD-10 C24.1) jest gemcytabina w połączeniu z cisplatyną.</p>	<p>Najskuteczniejszą technologią stosowaną w leczeniu chorych na zaawansowanego raka brodawki Vatera (ICD-10 C24.1) jest gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (Valle J i wsp. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1273-1281).</p>	<p>Wytyczne postępowania w raku brodawki Vatera (Potemski P i wsp. Nowotwory układu pokarmowego. W: Krzakowski M i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – 2013. Via Medica, Gdańsk 2013) uzasadniają celowość stosowania gemcytabiny i cisplatyny u chorych na zaawansowanego raka brodawki Vatera.</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Wykorzystywane leki: gemcytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, oksaliplatyna, kapecytabina</p>	<p>Gemcytabina z cisplatyną jest aktualnie standardem postępowania</p>	<p>Brak aktywnego leczenia. Monoterapia: cisplatyna lub 5-fluorouracyl</p>	<p>Cisplatyna i gemcytabina</p>	<p>Cisplatyna i gemcytabina</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>- leczenie operacyjne - dot. ok. 70% chorych z tym rozpoznaniem - radioterapia pooperacyjna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem - u ok. 30% chorych leczonych operacyjnie - obserwacja po leczeniu</p>	<p>W mojej opinii nie ma innego postępowania o tej samej skuteczności i profilu toksyczności, które mogłoby zastąpić terapię gemcytabiną.</p>	<p>Chemioterapia 5-fluorouracylem.</p>	<p>Leczenie skojarzone - operacyjne z ew. chemioterapią lub chemioradioterapią uzupełniającą, a w razie nawrotu chemioterapia gemcytabiną z cisplatyną.</p>	<p>W przypadkach operacyjnych - leczenie chirurgiczne W razie wskazań - uzupełniająca radioterapia z 5-fluorouracylem Uzupełniające leczenie pooperacyjne - gemcytabina w monoterapii Leczenie w przyp. choroby uogólnionej - gemcytabina w</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
	operacyjnym - u ok. 70% chorych leczonych operacyjnie - chemioterapii a: gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną - u ok. 60% wszystkich chorych z tym rozpoznaniem - chemioterapii a: gemcytabina w monoterapii - u ok. 30% chorych z tym rozpoznaniem				skojarzeniu z cisplatyną (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. Red. M. Krzakowski, K. Warzocha)

#### **4.5.1. Wybór komparatora**

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia gemcytabiną we wnioskowanym wskazaniu.

## 5. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych oceniających zastosowanie gemcytabiny we wskazaniu: nowotwory brodawki Vatera, przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library (strategia wyszukiwania – załącznik 1). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2 lutego 2014 roku. Strategię wyszukiwania zamieszczono w Załączniku 1, natomiast przebieg przeprowadzonej selekcji badań przedstawiono na schemacie QUORUM (Załącznik 2).

Komentarz analityka: Występuje niezgodność pomiędzy „Międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych” wg edycji polskiej i wg edycji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (v.004), kod C24.1 obejmuje „brodawkę większą dwunastnicy Vatera”. W „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)” (version for 2010) kod C24.1 odnosi się natomiast do bańki Vatera (*ampulla of Vater*). Ze względu na częste, choć błędne, wymienne stosowanie terminów „ampulla” i „papilla” w anglojęzycznych publikacjach, oraz odnalezione tłumaczenia „ampulla of Vater” jako „brodawka Vatera” ([http://www.termedia.pl/Czasopismo/Przegląd\\_Gastroenterologiczny-41/Streszczenie-11698](http://www.termedia.pl/Czasopismo/Przegląd_Gastroenterologiczny-41/Streszczenie-11698)) w strategii wyszukiwania zastosowano obydwa określenia jako słowa kluczowe i termin „ampulla of Vater” tłumaczono także jako „brodawka Vatera”.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do analizy

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Chorzy z nowotworem brodawki/bańki Vatera – przynajmniej jako subpopulacja w badaniu (pod warunkiem, że możliwe jest wyodrębnienie wyników dla tej populacji)	Brak możliwości wyodrębnienia wyników dla ocenianej populacji
<b>Interwencja</b>	Gemcytabina - ze względu na niską jakość badań pierwotnych oraz brak przeglądów systematycznych postanowiono włączyć do niniejszego raportu także te publikacje, w których gemcytabina podawana była w terapii skojarzonej z innymi substancjami leczniczymi	Brak możliwości wyodrębnienia wyników dla ocenianej interwencji (GEM)
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Typ badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne, metaanalizy, przeglądy systematyczne;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy niesystematyczne;</li> <li>• artykuły poglądowe, opinie, doniesienia</li> </ul>

		konferencyjne; <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii;</li> <li>• badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach: angielskim, polskim,</li> <li>• badania na ludziach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia;</li> <li>• badania publikowane w formie abstraktu lub posteru;</li> <li>• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych</li> </ul>

## 5.2. Wyniki analizy klinicznej

Po usunięciu duplikatów otrzymano łącznie 128 abstraktów. Nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego dla przedmiotowego wskazania. Spośród 27 publikacji wybranych do analizy na podstawie pełnych tekstów z niniejszego opracowania wyłączono następujące:

- *Kawamata 2012, Lim 2011, Morizane 2012, Neoptolemos 2011, Ohno 2013, Overman 2011, Ueno 2012, Furuse 2013* – abstrakty konferencyjne
- *Yonemoto 2007* – populacja badana nie obejmowała nowotworów brodawki Vatera
- *Alberts 2005, Kim 2008, Kanai 2012, Walter 2013, Lee 2012, Kanai 2011, Sasaki 2013, Andre 2004* – wyodrębnienie wyników dla ocenianej populacji było niemożliwe
- *Showalter 2011, Kim 2010, Palta 2012* – wyodrębnienie wyników dla ocenianej interwencji było niemożliwe

Ostatecznie do opracowania włączono 7 publikacji: *Neoptolemos 2012 (ESPAC-3), Cereda 2010, Murakami 2012, Valle 2010, Yokoyama 2012, Jiang 2013, Sohn 2013*. Spośród włączonych badań dwa są badaniami randomizowanymi (*Neoptolemos 2012, Valle 2010*). Charakterystykę i wyniki ww. badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy efektywności klinicznej gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera (ICD-10: C24.1)

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe									
<p><b>Jiang 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The Kavanagh Foundation, NCI Core Grant #CA 16672.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne</p> <p><u>Cel badania:</u> Dalsze różnicowanie nowotworów zewnątrzwyrobowych dróg żółciowych i gruczolakoraków brodawki Vatera oraz ocena skuteczności chemioterapii opartej na GEM lub FU u pacjentów z przerzutowym nowotworem gruczolakoraka brodawki Vatera.</p> <p><u>Follow up:</u> b/d</p>	<p><u>Schematy chemioterapii w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem brodawki Vatera:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FU (N=40) n (%)</th> <th>GEM (N=24) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Monoterapia</td> <td>8 (20)</td> <td>9 (38)</td> </tr> <tr> <td>Terapia skojarzona Płatyna Irynotekan Erlotynib</td> <td>31 (55) 1 (3) 0 (0)</td> <td>9 (38) 5 (21) 1 (4)</td> </tr> </tbody> </table>		FU (N=40) n (%)	GEM (N=24) n (%)	Monoterapia	8 (20)	9 (38)	Terapia skojarzona Płatyna Irynotekan Erlotynib	31 (55) 1 (3) 0 (0)	9 (38) 5 (21) 1 (4)	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z gruczolakorakiem regionu okołobrodawkowego (<i>periampullary</i>) - brodawki Vatera, dwunastnicy, trzustki lub zewnątrzwyrobowych dróg żółciowych, którzy poddani byli całkowitej resekcji guza.</li> <li>- Pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem brodawki Vatera byli włączeni do badania jeżeli guz był widoczny w badaniu endoskopowym, potwierdzony histologicznie i jeżeli w badaniu CT nie stwierdzono pierwotnego nowotworu trzustki.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	<p><u>Przeżycie ogółem* (OS)</u> – określone jako czas od rozpoczęcia chemioterapii przerzutów odległych do zgonu.</p> <p><u>Czas do progresji choroby* (TTP)</u> - określone jako czas od rozpoczęcia chemioterapii przerzutów odległych do stwierdzenia progresji choroby.</p> <p>* w grupie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem brodawki Vatera</p>
	FU (N=40) n (%)	GEM (N=24) n (%)											
Monoterapia	8 (20)	9 (38)											
Terapia skojarzona Płatyna Irynotekan Erlotynib	31 (55) 1 (3) 0 (0)	9 (38) 5 (21) 1 (4)											
<p><b>Sohn 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant naukowy Uniwersytetu Inje</p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności schematu GEM+FU+CIS u pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych.</p>	<p>Pacjenci otrzymywali w postaci infuzji dożylniej 800 mg/m<sup>2</sup> GEM (10 mg/m<sup>2</sup>/min) dnia 1. i 8., FU w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez cztery kolejne dni od dnia 1., CIS (60 mg/m<sup>2</sup>) przez 3 godziny dnia 2. Leczenie powtarzano w cyklach co 3 tygodnie. Terapię kontynuowano do wystąpienia progresji choroby bądź nietolerowanych działań niepożądanych oraz przerywano w przypadku decyzji pacjenta o zakończeniu leczenia.</p> <p>Dawki i odstępy między nimi były dostosowywane wg następujących kryteriów:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek &gt;18 r.ż. i &lt;69 r.ż.</li> <li>- potwierdzony histologicznie przerzutowy, nieresekcyjny lub nawrotowy gruczolakorak dróg żółciowych</li> <li>- brak przebytej wcześniej chemo- lub radioterapii po nawrocie choroby lub pojawieniu się przerzutów</li> <li>- obecność minimum jednego przerzutu</li> </ul>	<p><u>Odpowiedź na leczenie:</u> oceniana wg kryteriów WHO</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> oceniane wg kryteriów toksyczności WHO</p>									

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Follow up:</u> b/d</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia była przekładana o tydzień, jeżeli poziom granulocytów i płytek krwi 1. dnia cyklu spadały <math>\leq 1,8 \text{ tys/mm}^3</math> i <math>\leq 100 \text{ tys/mm}^3</math>. Jeżeli po dwóch tygodniach nie uzyskiwano poprawy wyników terapia była przerywana.</li> <li>- Pełną dawkę GEM podawano dnia 8. jeżeli poziom granulocytów i płytek krwi wynosił odpowiednio <math>\geq 1,8 \text{ tys/mm}^3</math> i <math>\geq 100 \text{ tys/mm}^3</math>. Dawkę zmniejszano o połowę, jeżeli poziom granulocytów wynosił <math>\geq 500 \text{ tys/mm}^3</math> i <math>&lt; 1 \text{ tys/mm}^3</math>, a płytek krwi <math>\geq 50 \text{ tys/mm}^3</math> i <math>&lt; 100 \text{ tys/mm}^3</math>.</li> <li>- Jeżeli poziom granulocytów wynosił <math>&lt; 500</math> lub płytek krwi <math>&lt; 50 \text{ tys/mm}^3</math> badania powtarzano. Jeżeli po dwóch tygodniach nie następowała poprawa wyników GEM w danym cyklu była pomijana i redukowana o 10% w kolejnym.</li> <li>- Jeżeli w danym cyklu poziom granulocytów wynosił <math>&lt; 500</math> lub płytek krwi <math>&lt; 25 \text{ tys/mm}^3</math> dawkę GEM i CIS w kolejnym cyklu redukowano o 10%. Jeżeli pacjent wymagał redukcji dawki w więcej niż dwóch cyklach, leczenie przerywano.</li> <li>- W przypadku zapalenia jamy ustnej lub biegunki stopnia 3 i 4 FU podawano w kolejnym cyklu tylko przez 3 dni. Jeżeli nadal obserwowano te objawy niepożądane leczenie przerywano.</li> <li>- Jeżeli klirens kreatyniny spadał do 30-50 ml/min w związku z nefrotoksycznością chemioterapii, redukowano dawkę CIS o 50%. Jeżeli klirens kreatyniny spadał <math>&lt; 30 \text{ ml/min}</math> leczenie przerywano.</li> <li>- Jeżeli wystąpiła neurotoksyczność stopnia 3 i 4, CIS przerywano i pacjent opuszczał badanie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stopień sprawności ECOG: 0-2</li> <li>- płytki krwi <math>&gt; 100 \text{ tys/mm}^3</math></li> <li>- neutrofile <math>\geq 1,8 \text{ tys/mm}^3</math></li> <li>- hemoglobina <math>\geq 9,0 \text{ g/dl}</math></li> <li>- klirens kreatyniny <math>\geq 50 \text{ ml/min}</math></li> <li>- transaminazy <math>\leq 3</math>-krotność górnej granicy normy</li> <li>- brak poważnych zaburzeń innych narządów</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	
<p><b>Murakami 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne</p>	<p>Chemioterapię rozpoczynano 8 tygodni po resekcji guza. Pacjenci otrzymywali 10 cykli chemioterapii adjuwantowej GEM+S-1 co dwa tygodnie. Każdy cykl składał się z GEM i.v. w dawce 700</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z nowotworem dróg żółciowych w stadium zaawansowania II, III lub IV wg</li> </ul>	<p><u>Toksyczność</u> – oceniana wg kryteriów NCI</p> <p><u>Przeżycie ogółem</u> - czas</p>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Cel badania:</u> ocena długoterminowej skuteczności oraz czynników prognostycznych przeżycia u pacjentów z nowotworem dróg żółciowych po resekcji oraz otrzymujących chemioterapię adjuwantową GEM+S1</p> <p><u>Follow up:</u> średnio 47 miesięcy</p>	<p>mg/m<sup>2</sup> podawanej 1. dnia oraz S-1 p.o. przez siedem kolejnych dni, po czym następowała tygodniowa przerwa w terapii. Chemioterapia była przerywana jeżeli pojawiały się działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego, lub gdy stan pacjenta nie poprawiał się wystarczająco aby spełnić kryteria włączenia.</p>	<p>UICC (w tym: wewnątrzwątrobowy rak przewodów żółciowych, dystalny rak przewodów żółciowych, rak wnęki wątroby, woreczka żółciowego oraz brodawki Vatera), poddanych resekcji R0 lub R1 - stopień sprawności wg ECOG 0-1 - leukocyty &gt; 3 tys/mm<sup>3</sup> - płytki krwi &gt; 100 tys/mm<sup>3</sup> - hemoglobina &gt;8 g/dl - kreatynina &lt;1,5 mg/dl - bilirubina całkowita &lt;3 mg/dl</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - odległe przerzuty (nawet po resekcji) - współistniejące zmani złośliwe - współistniejące poważne schorzenia</p>	<p>przeżycia po resekcji</p>
<p><b>Neoptolemos 2012 (ESPAC-3)</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Cancer Research United Kingdom; National Cancer Institute of Canada, Canadian Cancer</p>	<p>Randomizowane (1:1:1) badanie III fazy, trójramienne (GEM; FU+kwas folinowy; obserwacja), open-label, wieloośrodkowe (100 ośrodków)</p> <p><u>Cel badania:</u> Ocena, czy chemioterapia</p>	<p><u>Grupa FU:</u> pacjenci otrzymywali 20 mg/m<sup>2</sup> kwasu folinowego jako bolus i.v., a następnie 425 mg/m<sup>2</sup> FU także jako bolus i.v. przez 5 dni co 28 dni w 6 cyklach (24 tygodnie).</p> <p><u>Grupa GEM:</u> pacjenci otrzymywali 1000 mg/m<sup>2</sup> GEM jako infuzję i.v. w ciągu 30 min. raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie, w 6 cyklach (24 tygodnie)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Do badania włączono pacjentów po całkowitej makroskopowej (R0 lub R1) resekcji gruczolakoraka okolicy okołobrodawkowej (periampullary area), potwierdzonego histologicznie i bez wodobrzusza nowotworowego, przerzutów do otrzewnej, wątroby bądź</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> przeżycie ogółem (OS)</p> <p><u>II-rzędowe*:</u> działania niepożądane (wg National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events v. 2), czas przeżycia bez objawów choroby (DFS), jakość życia (QoL) –</p>



Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Society; Fonds de Recherche de la Societe' Nationale Francaise de Gastroenterologie; Fondazioone Italiana Malattie del Pancreas; Health and Medical Research Council of Australia, Cancer Councils of New South Wales, Queensland, Victoria and South Australia and The Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.</p>	<p>adjuwantowa GEM lub FU wpływa na poprawę przeżycia ogółem u pacjentów po resekcji nowotworu okołobrodawkowego</p> <p><u>Follow up:</u>  średnio 58,2 msc (zakres: 41,8-68,3 msc)  Grupa FU: 55,0 msc (zakres: 38,4-65,1)  Grupa GEM: 59,9 msc (zakres 40,8-71,9)  Grupa obserwacji: 58,3 msc (zakres 48,4-67,0)</p>		<p>innych narządów.</p> <p>Stopień sprawności wg WHO <math>\leq 2</math>  Oczekiwana długość życia &gt;3 miesięcy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>  Przebyta neoadjuwantowa lub inna chemioterapia, chłoniak trzustki, choroba resztkowa (makroskopowo, R2), przerzuty do węzłów chłonnych lub choroba w stadium IVb</p>	<p>oceniana wg EORTC QLQ-C30 v.3</p> <p>*W badaniu nie przedstawiono II-rzędowych punktów końcowych, oprócz działań niepożądanych, w podziale na typ guza i rodzaj terapii. Nie było więc możliwe wyróżnienie wyników dla nowotworów brodawki Vatera w grupach FU, GEM i obserwacji.</p>
<p><b>Yokoyama 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne</p> <p><u>Cel badania:</u> analiza skuteczności i możliwości zastosowania chemioterapii GEM (monoterapia) u pacjentów z nieresekcyjnym lub nawrotowym nowotworem dróg żółciowych.</p>	<p>GEM podawano w dawce 800-1000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, w ciągu 30 minut, dnia 1., 8. i 15. co 28 dni. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta. Podanie GEM wstrzymywano do następnej wizyty, jeżeli leukocyty spadały &lt; 2 tys./mm<sup>3</sup>, neutrofile &lt; 1 tys./mm<sup>3</sup>, płytki &lt; 70 tys./mm<sup>3</sup>, a bilirubina przekraczała trzykrotność górnej granicy normy lub aminotransferazy alaninowa i asparaginianowa pięciokrotność górnej granicy normy. Dawka GEM była także redukowana do 800 mg/m<sup>2</sup> jeżeli pacjent wymagał transfuzji płytek krwi z powodu trombocytopenii lub dwukrotnie pomijano dawkę GEM w związku z toksycznością. Dostosowanie dawki nigdy nie</p>	<p>Do badania włączono 6 pacjentów z nieresekcyjnym i 12 pacjentów z nawrotowym nowotworem dróg żółciowych. Diagnoza była potwierdzona histologicznie i/lub cytologicznie.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sprawność wg ECOG 0-2,</li> <li>- leukocyty &gt;3 tys./mm<sup>2</sup>,</li> <li>- neutrofile &gt; 1 tys./mm<sup>3</sup>,</li> <li>- płytki krwi &gt; 70 tys./mm<sup>3</sup></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> ciężkie komplikacje</p>	<p>Ocena zaawansowania choroby (CT i/lub MRI) i toksyczności następowała tydzień po zakończeniu leczenia. Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z RECST, a toksyczność zgodnie z NCI. Czas progresji choroby liczono od rozpoczęcia leczenia GEM do wystąpienia progresji choroby. Czas przeżycia liczono od rozpoczęcia leczenia GEM do zgonu.</p>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Follow up:</u> b/d</p>	<p>następowało w tym samym cyklu. Leczenie przerywano, jeżeli pacjent wymagał dalszej redukcji dawki GEM, bilirubina przekraczała pięciokrotność górnej granicy normy, aminotransferazy przekraczały dwudziestokrotność górnej granicy normy lub obserwowano progresję choroby.</p>		
<p><b>Cereda 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b/d</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena aktywności i bezpieczeństwa schematu PEFG (CIS+EPI+FU+GEM)</p> <p><u>Follow up:</u> b/d</p>	<p>Schemat PEFG: 40 mg/m<sup>2</sup> CIS i 40 mg/m<sup>2</sup> EPI podawano dożylnie dnia 1., 600 mg/m<sup>2</sup> GEM i.v. dnia 1. i 8. oraz 200 mg/m<sup>2</sup> FU podawano w postaci wlewu ciągłego dnia 1 i 28 za pomocą wkłucia centralnego. Chemioterapię powtarzano co 28 dni w maksymalnie 6 cyklach lub do momentu stwierdzenia działań niepożądanych, które nie pozwalały na kontynuację terapii lub wystąpienia progresji choroby.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wiek &lt;76 lat,</li> <li>– stopień sprawności wg Karnofsky’ego &gt;60,</li> <li>– potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, zaawansowany miejscowo lub przerzutowy nowotwór dróg żółciowych</li> <li>– zmiany patologiczne widoczne w badaniu CT</li> <li>– neutrofile <math>\geq 1,5</math> tys/mm<sup>3</sup></li> <li>– płytki krwi <math>\geq 100</math> tys/mm<sup>3</sup></li> <li>– hemoglobina <math>\geq 10</math> g/dl</li> <li>– creatynina <math>\leq 1,5</math> mg/dl</li> <li>– bilirubina <math>\leq 1,5</math> mg/dl</li> <li>– transaminazy AST/ALT <math>\leq 3</math>-krotność górnej granicy normy</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p>	<p><u>Odpowiedź na leczenie</u> – potwierdzona w badaniu CT przynajmniej 6 tygodni po leczeniu</p> <p><u>Toksyczność</u> – oceniana wg kryteriów NCI</p> <p><u>Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</u> – czas między rozpoczęciem leczenia a wystąpieniem progresji lub zgonu</p> <p><u>Przeżycie ogółem (OS)</u> - czas między rozpoczęciem leczenia a zgonem lub ostatnią oceną stanu pacjenta</p>
<p><b>Valle 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> University College London Hospitals</p>	<p>Badanie randomizowane III fazy, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (37 ośrodków)</p>	<p><u>GEM:</u> GEM: Pacjenci otrzymywali 1000 mg/m<sup>2</sup> GEM dnia 1., 8. i 15. co 4 tygodnie, początkowo w 3 cyklach, w postaci 30-minutowych infuzji.</p> <p><u>GEM+CIS:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek &gt;18 lat</li> <li>- potwierdzony histologicznie i cytologicznie nieresekcyjny, nawrotowy lub przerzutowy nowotwór dróg żółciowych</li> </ul>	<p><u>Odpowiedź na leczenie</u> : wg RECIST, oceniana na podstawie CT lub MRI po 12 i 24 tygodniach leczenia (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź,</p>

Badanie	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>and University College London Comprehensive Biomedical Research Centre, University College London, Cancer Research United Kingdom, and an unrestricted educational grant from Lilly Oncology.</p>	<p><u>Cel badania:</u> porównanie schematów CIS+GEM i GEM w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych.</p> <p><u>Follow up:</u> średnio 8,2 msc</p>	<p>GEM+CIS: Pacjenci otrzymywali 25 mg/m<sup>2</sup> CIS i 1000 mg/m<sup>2</sup> GEM dnia 1. i 8. co trzy tygodnie, początkowo w 4 cyklach, w postaci 2-godzinnych infuzji.</p> <p>Jeżeli nie wystąpiła progresja choroby po 12 tygodniach, pacjenci mogli kontynuować ten sam schemat przez kolejne 12 tygodni. Modyfikacje dawek oraz przesunięcia podania kolejnego cyklu były możliwe w przypadku toksyczności hematologicznej, zaburzeń funkcji nerek, nudności, wymiotów, neuropatii obwodowej, obrzęków, szumów usznych. Leczenie przerywano po 24 tygodniach bądź wcześniej, jeżeli nastąpiła progresja choroby, pacjent lub lekarz zdecydował o przerwaniu terapii lub pojawiły się ciężkie działania niepożądane.</p>	<p>(wewnątrz- lub zewnątrztrętrowy nowotwór dróg żółciowych, nowotwór pęcherzyka żółciowego lub brodawki Vater) )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sprawność wg ECOG: 0-2</li> <li>- oczekiwana długość życia &gt; 3 miesiące</li> <li>- prawidłowe funkcje hematologiczne i biochemiczne, w tym bilirubina całkowita &lt; 1,5x górna granica normy, enzymy wątrobowe &lt; 5x górna granica normy, mocznik i kreatynina &lt; 1,5x górna granica normy, współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) &gt; 45 ml/min</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	<p>stabilizacja choroby).</p> <p><u>Przeżycie bez progresji choroby:</u> wg RECIST</p>

Tabela 12. Wyniki z badań pierwotnych włączonych do raportu

Badanie	Charakterystyka populacji	Wyniki*
---------	---------------------------	---------

Jiang 2013	Parametr	FU (N=40) n (%)	GEM (N=24) n (%)	Wartość p
	<u>Rok diagnozy</u> 1992-1999 2000-2009	10 (25) 30 (75)	7 (29) 17 (71)	0,77
Średni wiek, lata (zakres)	62 (38-77)	62 (38-87)	0,29	
<u>Płeć</u> K M	23(58) 17 (42)	8 (33) 16 (67)	0,08	
<u>Stadium TNM</u> I II III IV	9 (23) 20 (50) 2 (5) 9 (23)	5 (21) 10 (42) 4 (17) 5 (21)	0,51	
<u>Zróżnicowanie</u> Dobre Średnie Słabe Nieznane	2 (5) 21 (53) 17 (43) 0 (0)	3 (13) 10 (42) 10 (42) 1 (4)	0,49	
<u>Lokalizacja przerzutów</u> Wątroba Płuca Otrzewna Odległe węzły chłonne Inne	21 (53) 11 (28) 3 (8) 14 (35) 7 (18)	17 (71) 6 (25) 1 (4) 8 (33) 2 (8)	0,78	
Pacjenci po przebytej resekcji guza (N=50) <u>Stadium T:</u> T1-T2 T3-T4 <u>Zajęte węzły chłonne</u> <u>Gruzołak brodawki Vatera</u> <u>Okolooperacyjna chemioterapia systemowa:</u> Oparta na FU Oparta na GEM <u>Okolooperacyjna radioterapia:</u> <u>Miesiące do wystąpienia przerzutów odległych:</u> Średnia (zakres)	N=31 18 (58) 13 (42) 18 (58) 15 (48) 16 (52) 3 (10) 14 (45) 16,8 (2,3-68,3)	N=19 10 (53) 9 (47) 12 (63) 6 (32) 9 (47) 1 (5) 10 (53) 16,6 (2,7-48,0)	0,77 0,77 0,24 1,00 0,77 0,98	

  

Skuteczność GEM vs FU w leczeniu przerzutowego gruczolaka brodawki Vatera:				
Skuteczność	GEM	FU	Wartość p	
Odpowiedź na leczenie, n (%)	5 (21%)	23 (58%)	0,005	
Stabilizacja choroby, n (%)	38%	30%	-	
Progresja choroby, n (%)	42%	13%	-	
OS	średnia (zakres), miesiące	12,3 (2,9-55,7)	19,1 (2,6-70)	0,06
	HR (95% CI) GEM vs FU	1,68 (0,97-2,92)		0,07
TTP	średnia (zakres), miesiące	3,4 (0,8-34,3)	9,2 (1,6-69,3)	0,0006
	HR (95% CI) GEM vs FU	2,76 (1,51-5,04)		0,001

**Wnioski autorów:**  
Wyniki badania sugerują, że nowotwory brodawki Vatera i zwenątrzwatrobowych dróg żółciowych różnią się od siebie na tyle, że należy osobno rozważyć odpowiednie dla nich schematy chemioterapii. U pacjentów z nowotworem brodawki Vatera nie jest zalecany schemat oparty na GEM. Ze względu na ograniczenia przeprowadzonego badania (mała populacja, badanie retrospektywne) otrzymane wyniki powinny służyć jedynie jako podstawa do dalszych badań.

Sohn 2013	Parametry		n	
		Średni wiek, lata (zakres)		55 (34-66)
	Płeć			
	M		13	
	K		15	
	Sprawność wg ECOG			
	0-1		27	
	2		1	
	Lokalizacja choroby			
	Woreczek żółciowy		15	
	Zewnątrzwątrobowy przewód żółciowy		3	
	Wewnątrzwątrobowy przewód żółciowy		6	
	Brodawka Vatera		4	
	Przebyte leczenie			
	Brak		20	
	Leczenie chirurgiczne		5	
	Leczenie chirurgiczne i adjuwantowa chemioterapia i/lub radioterapia		3	
	Lokalizacja przerzutów			
	Węzły chłonne brzuszne		15	
	Wątrobowa		13	
	Otrzewna		7	
	Kości		3	
	Płuca/opłucna		3	
	Inne		3	

  

Skuteczność GEM+FU+CIS w leczeniu nowotworu brodawki Vatera:	
Skuteczność	N (%)
Odpowiedź na leczenie	1 (25%)
Kontrola choroby	4 (100%)

  

Bezpieczeństwo:				
Toksyeczność	Liczba cykli (%)			n (%)
	Stopień 1/2	Stopień 3	Stopień 4	
Hematologiczna:				
Anemia	-	6 (3,3)	-	3 (10,7)
Neutropenia*	-	23 (12,7)	21 (11,6)	20 (71,4)
Trombocytopenia	-	23 (12,7)	25 (13,8)	18 (64,3)
Gorączka neutropeniczna	-	9 (5,0)	-	6 (21,4)
Nie-hematologiczna:				
Zapalenie jamy ustnej	17 (9,4)	9 (4,7)	-	8 (28,6)
Nudności	22 (12,2)	2 (5,2)	-	2 (7,1)
Wymioty	11 (6,1)	1 (1,1)	-	1 (3,6)
Neuropatia obwodowa	2 (1,1)			
Nefrotoksyczność (kreatynina)	2 (1,1)			

  

Wnioski autorów:  
 Schemat GEM+FU+CIS ma podobną skuteczność u pacjentów z nawrotowym i przerzutowym nowotworem dróg żółciowych. Jednak toksyczność tej terapii jest poważna. Ze względu na częste występowanie toksyczności stopnia 3 i 4 nie jest rekomendowane dalsze prowadzenie badań z zastosowaniem schematu GEM+FU+CIS.

Murakami 2012	Parametry	N	%
	Wiek (lata) Średnia (zakres)	68 (35–82)	
Płeć			
M	45	64	
K	25	36	
Lokalizacja guza			
Wewnątrzwydzielnicowy rak dróg żółciowych	11	16	
Rak wątroby	23	33	
Dystalny rak dróg żółciowych	19	27	
Rak brodawkowaty	9	13	
Rak woreczka żółciowego	8	11	
Przedoperacyjny poziom CA19-9 (jednostki/mL)			
<90	42	60	
≥90	28	40	
Poziom CA19-9 w chwili włączenia do badania (jednostki/mL)			
<90	66	94	
≥90	4	6	
Patologia			
Nowotwór cewkowy			
Dobrze zróżnicowany	29	41	
Średnio zróżnicowany	26	37	
Słabo zróżnicowany	11	16	
Nowotwór śluzowy	4	6	
Liczba ocenianych węzłów chłonnych			
Średnia (zakres)	18 (3–64)		
Liczba zajętych węzłów chłonnych			
Średnia (zakres)	1 (0–24)		
Przerzuty do węzłów chłonnych			
Tak	39	56	
Nie	31	44	
Margines resekcji			
Pozytywny	14	20	
Negatywny	56	80	
Cecha pT wg UICC			
pT 2	10	14	
pT 2a	8	11	
pT 2b	11	16	
pT 3	39	56	
pT 4	2	3	

  

Objawy niepożądane wg National Cancer Institute*	n	
	Stopień 3	Stopień 4
Trombocytopenia	1	-
Leukopenia	2	-
Neutropenia	6	2

Skuteczność GEM+S-1 w leczeniu nowotworu brodawki

Vatera:

Pięcioletnie przeżycie: 9/11 pacjentów (71%)

Bezpieczeństwo:

Objawy niepożądane wg National Cancer Institute*	n	
	Stopień 3	Stopień 4
Trombocytopenia	1	-
Leukopenia	2	-
Neutropenia	6	2

Wnioski autorów badania:

Chemioterapia adjuwantowa GEM+S-1 może stanowić obiecującą strategię terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych po przebytej resekcji guza. Skuteczność tego schematu wymaga potwierdzenie w badaniu RCT.

	<table border="1"><tr><td>Stadium zaawansowania wg UICC</td><td></td><td></td></tr><tr><td>II, IIIA, IIIB</td><td>35</td><td>50</td></tr><tr><td>III, IIIA, IIIB</td><td>23</td><td>33</td></tr><tr><td>IV, IVA, IVB</td><td>12</td><td>17</td></tr></table>	Stadium zaawansowania wg UICC			II, IIIA, IIIB	35	50	III, IIIA, IIIB	23	33	IV, IVA, IVB	12	17	
Stadium zaawansowania wg UICC														
II, IIIA, IIIB	35	50												
III, IIIA, IIIB	23	33												
IV, IVA, IVB	12	17												

**Neoptolem  
os 2012  
(ESPAC-3)**

W momencie analizy 244 (57%) pacjentów zmarło, 88 (61%) w grupie obserwacji, 83 (58%) w grupie FU+kwask folinowy, 73 (52%) w grupie GEM.

Parametry	FU (N=143)	GEM (N=141)	OBS (N=144)	Razem (N=428)
Wiek, średnia (IQR), lata	63 (56-70)	61 (54-68)	61 (55-68)	62 (55-69)
Płeć				
M	91 (64)	84 (60)	86 (60)	264 (61)
K	52 (36)	57 (40)	58 (40)	167 (39)
Rodzaj guza				
Brodawki Vatera	100 (70)	92 (65)	105 (73)	297 (69)
Przewodu żółciowego	31 (22)	34 (24)	31 (22)	96 (22)
Inny	12 (8)	15 (11)	8 (6)	35 (8)
Stopień sprawności wg WHO				
0	40 (29)	53 (38)	52 (36)	145 (34)
1	81 (58)	75 (54)	75 (52)	231 (55)
2	19 (14)	12 (9)	16 (11)	47 (11)
Diabetycy				
NIE	113 (84)	115 (86)	104 (79)	332 (83)
Insulinozależni	14 (10)	8 (6)	18 (14)	40 (10)
Nie-insulinozależni	8 (6)	10 (8)	10 (8)	28 (7)
Palacze				
Nigdy	55 (43)	50 (40)	63 (50)	168 (44)
W przeszłości	59 (46)	56 (45)	44 (35)	159 (42)
Obecnie	14 (11)	19 (15)	19 (15)	52 (14)
Resekcja zabieg Whipple'a oszczędzająca odzwierk całkowita pankreatomia	83 (62) 50 (37) 1 (1)	79 (62) 44 (34) 5 (4)	81 (62) 45 (35) 4 (3)	243 (62) 139 (35) 10 (3)
Rozległość resekcji				
Standardowa	102 (80)	96 (79)	95 (81)	293 (80)
Radykalna	22 (17)	21 (17)	18 (15)	61 (17)
Rozszerzona radykalna	4 (3)	5 (4)	4 (3)	13 (4)
Maksymalny wymiar guza, średnia (IQR), mm	23 (15-30)	20 (15-28)	20 (15-29)	20 (15-30)
Zajęcie węzłów chłonnych				
TAK	54 (38)	57 (40)	66 (46)	177 (41)
NIE	89 (62)	78 (54)	84 (60)	251 (59)
Marginesy resekcji				
Negatywne	123 (86)	120 (85)	117 (81)	360 (84)
Pozytywne	20 (14)	21 (15)	27 (19)	68 (16)
Miejscowa inwazja nowotworu				
NIE	87 (66)	84 (65)	96 (73)	267 (68)
TAK	45 (34)	46 (35)	35 (27)	126 (32)
Stopień zaawansowania guza				

**Skuteczność GEM w leczeniu nowotworu brodawki Vatera:**

Skuteczność	FU N=100	GEM N=92	Obserwacja N=105
Przeżycie ogółem (OS), miesiące (95% CI)	57,8 (32,8; 84,0)	70,7 (45,3; ∞)	40,6 (30,6; 61,4)
Zgony	50	92	59

**Bezpieczeństwo:**

W grupie GEM 43 pacjentów zgłosiło 81 poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w tym 22 hospitalizowanych; p=0,002).

Objawy niepożądane stopnia 3 lub 4 wg National Cancer Institute*	FU N=143 (%)	GEM N=141 (%)	Wartość p
Neutrofile	37 (24)	34 (24)	0,79
Biegunki	20 (14)	5 (4)	0,003
Zapalenie jamy ustnej	16 (11)	0	<0,01
Liczna białych krwinek	14 (10)	12 (9)	0,84
Zmęczenie	12 (8)	14 (10)	0,69
Wymioty	5 (3)	1 (1)	0,21
Nudności	5 (3)	0	0,06
Płytki krwi	2 (1)	2 (1)	>0,99
Utrata włosów	0	1 (1)	0,50
Inne	0	0	-

\*Żaden pacjent z grupy obserwacji nie zgłosił zdarzeń niepożądanych.



	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>24 (18)</td> <td>19 (14)</td> <td>34 (24)</td> <td>77 (19)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>36 (26)</td> <td>40 (30)</td> <td>41 (29)</td> <td>117 (28)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>69 (51)</td> <td>66 (49)</td> <td>56 (39)</td> <td>191 (46)</td> </tr> <tr> <td>4a</td> <td>7 (5)</td> <td>10 (7)</td> <td>11 (8)</td> <td>28 (7)</td> </tr> <tr> <td>Kompl kacje pooperacyjne NIE TAK</td> <td>84 (67) 41 (33)</td> <td>93 (72) 37 (28)</td> <td>85 (65) 45 (35)</td> <td>262 (68) 123 (32)</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizacja, n Średnia (IQR)</td> <td>130 14 (11-20)</td> <td>127 14 (11-19)</td> <td>122 14 (10-20)</td> <td>379 14 (11-20)</td> </tr> <tr> <td>Pooperacyjny poziom antygenu CA 19-9, n Średnia (IQR), KU/I</td> <td>109 16 (7-36)</td> <td>99 16 (8-35)</td> <td>89 13 (6-29)</td> <td>297 15 (7-34)</td> </tr> <tr> <td>Czas między resekcją a randomizacją, dni Średnia (IQR)</td> <td>50 (36-64)</td> <td>50 (36-64)</td> <td>51 (38-67)</td> <td>50 (37-65)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* rozstęp kwartylny</p>	1	24 (18)	19 (14)	34 (24)	77 (19)	2	36 (26)	40 (30)	41 (29)	117 (28)	3	69 (51)	66 (49)	56 (39)	191 (46)	4a	7 (5)	10 (7)	11 (8)	28 (7)	Kompl kacje pooperacyjne NIE TAK	84 (67) 41 (33)	93 (72) 37 (28)	85 (65) 45 (35)	262 (68) 123 (32)	Hospitalizacja, n Średnia (IQR)	130 14 (11-20)	127 14 (11-19)	122 14 (10-20)	379 14 (11-20)	Pooperacyjny poziom antygenu CA 19-9, n Średnia (IQR), KU/I	109 16 (7-36)	99 16 (8-35)	89 13 (6-29)	297 15 (7-34)	Czas między resekcją a randomizacją, dni Średnia (IQR)	50 (36-64)	50 (36-64)	51 (38-67)	50 (37-65)	<p><u>Wnioski autorów badania:</u></p> <p>Pomimo, że w badaniu wykazano korzystny wpływ chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z nowotworami okołobrodawkowymi na wydłużenie czasu przeżycia ogółem (OS), jednak efekt był niewielki i wymaga dalszych badań.</p>																																																																											
1	24 (18)	19 (14)	34 (24)	77 (19)																																																																																																																	
2	36 (26)	40 (30)	41 (29)	117 (28)																																																																																																																	
3	69 (51)	66 (49)	56 (39)	191 (46)																																																																																																																	
4a	7 (5)	10 (7)	11 (8)	28 (7)																																																																																																																	
Kompl kacje pooperacyjne NIE TAK	84 (67) 41 (33)	93 (72) 37 (28)	85 (65) 45 (35)	262 (68) 123 (32)																																																																																																																	
Hospitalizacja, n Średnia (IQR)	130 14 (11-20)	127 14 (11-19)	122 14 (10-20)	379 14 (11-20)																																																																																																																	
Pooperacyjny poziom antygenu CA 19-9, n Średnia (IQR), KU/I	109 16 (7-36)	99 16 (8-35)	89 13 (6-29)	297 15 (7-34)																																																																																																																	
Czas między resekcją a randomizacją, dni Średnia (IQR)	50 (36-64)	50 (36-64)	51 (38-67)	50 (37-65)																																																																																																																	
<p><b>Yokoyama 2012</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="10">Nawrotowy nowotwór dróg żółciowych</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Wiek</th> <th rowspan="2">Płeć</th> <th rowspan="2">Lokalizacja guza</th> <th rowspan="2">Resekcja</th> <th rowspan="2">DFI*</th> <th rowspan="2">Sprawność wg ECOG</th> <th rowspan="2">Przebyta terapia adjuwantowa</th> <th colspan="3">Nawrót</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>W</th> <th>O</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>72</td> <td>F</td> <td>Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe</td> <td>R0</td> <td>6.8</td> <td>0</td> <td>–</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>68</td> <td>M</td> <td>Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe</td> <td>R0</td> <td>15.3</td> <td>0</td> <td>–</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>F</td> <td>Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe</td> <td>R0</td> <td>11.7</td> <td>0</td> <td>–</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>76</td> <td>F</td> <td>Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe</td> <td>R0</td> <td>29.0</td> <td>1</td> <td>–</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>F</td> <td>Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe</td> <td>R2</td> <td>–</td> <td>0</td> <td>UFT</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>64</td> <td>F</td> <td>Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe</td> <td>R1</td> <td>30.8</td> <td>2</td> <td>UFT</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>M</td> <td>Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe</td> <td>R1</td> <td>79.2</td> <td>0</td> <td>UFT</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table>	Nawrotowy nowotwór dróg żółciowych										Wiek	Płeć	Lokalizacja guza	Resekcja	DFI*	Sprawność wg ECOG	Przebyta terapia adjuwantowa	Nawrót			N	W	O	72	F	Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	6.8	0	–	-	+	-	68	M	Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	15.3	0	–	-	+	-	72	F	Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	11.7	0	–	-	+	-	76	F	Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	29.0	1	–	+	-	-	72	F	Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R2	–	0	UFT	+	-	-	64	F	Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R1	30.8	2	UFT	+	+	+	72	M	Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R1	79.2	0	UFT	+	-	+	<p><u>Skuteczność GEM w leczeniu nowotworu brodawki Vatera:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pacjent 1 (67 l., M)</th> <th>Pacjent 2 (74 l., K)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Skuteczność</b></td> <td>Uzyskano: Progresja choroby</td> <td>Uzyskano: Częściowa odpowiedź</td> </tr> <tr> <td>Czas do progresji choroby (msc)</td> <td>-</td> <td>13,2</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie od rozpoczęcia terapii GEM (msc)</td> <td>3,7</td> <td>17,6</td> </tr> <tr> <td>Korzyść kliniczna</td> <td>-</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Działanie niepożądane stopnia 0-2</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>11/18 (60%)</td> </tr> <tr> <td>Trombocytopenia</td> <td>2/18 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>11/18 (65%)</td> </tr> </tbody> </table>		Pacjent 1 (67 l., M)	Pacjent 2 (74 l., K)	<b>Skuteczność</b>	Uzyskano: Progresja choroby	Uzyskano: Częściowa odpowiedź	Czas do progresji choroby (msc)	-	13,2	Przeżycie od rozpoczęcia terapii GEM (msc)	3,7	17,6	Korzyść kliniczna	-	+	Działanie niepożądane stopnia 0-2	n/N (%)	Neutropenia	11/18 (60%)	Trombocytopenia	2/18 (9%)	Zmęczenie	11/18 (65%)
Nawrotowy nowotwór dróg żółciowych																																																																																																																					
Wiek	Płeć	Lokalizacja guza	Resekcja	DFI*	Sprawność wg ECOG	Przebyta terapia adjuwantowa	Nawrót																																																																																																														
							N	W	O																																																																																																												
72	F	Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	6.8	0	–	-	+	-																																																																																																												
68	M	Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	15.3	0	–	-	+	-																																																																																																												
72	F	Wewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	11.7	0	–	-	+	-																																																																																																												
76	F	Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	29.0	1	–	+	-	-																																																																																																												
72	F	Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R2	–	0	UFT	+	-	-																																																																																																												
64	F	Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R1	30.8	2	UFT	+	+	+																																																																																																												
72	M	Zewnatrz-watrobowe drogi żółciowe	R1	79.2	0	UFT	+	-	+																																																																																																												
	Pacjent 1 (67 l., M)	Pacjent 2 (74 l., K)																																																																																																																			
<b>Skuteczność</b>	Uzyskano: Progresja choroby	Uzyskano: Częściowa odpowiedź																																																																																																																			
Czas do progresji choroby (msc)	-	13,2																																																																																																																			
Przeżycie od rozpoczęcia terapii GEM (msc)	3,7	17,6																																																																																																																			
Korzyść kliniczna	-	+																																																																																																																			
Działanie niepożądane stopnia 0-2	n/N (%)																																																																																																																				
Neutropenia	11/18 (60%)																																																																																																																				
Trombocytopenia	2/18 (9%)																																																																																																																				
Zmęczenie	11/18 (65%)																																																																																																																				

45	M	Zewnątrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	14.8	0	–	+	-	-
72	M	Zewnątrz-watrobowe drogi żółciowe	R0	12.7	0	–	+	-	-
75	M	Woreczek żółciowy	R2	–	0	UFT	+	-	-
67	M	Brodawka Vatera	R1	27.4	1	UFT	+	+	+
74	F	Brodawka Vatera	R0	32.5	0	–	+	+	-

\* DFI: czas bez choroby (msc)

Nieresekcyjny nowotwór dróg żółciowych						
Wiek	Płeć	Lokalizacja guza	Sprawność wg ECOG	Przerzuty		
				Węzły chłonne	Wątroba	Otrzewna
56	M	Wewnątrz-watrobowe drogi żółciowe	1	+	+	-
65	M	Wewnątrz-watrobowe drogi żółciowe	2	-	+	+
75	K	Wewnątrz-watrobowe drogi żółciowe	1	+	+	+
66	K	Woreczek żółciowy	0	+	-	+
78	K	Woreczek żółciowy	1	+	-	+
59	K	Woreczek żółciowy	2	+	+	-

Nie zaobserwowano toksyczności stopnia 3 i 4.

Wnioski autorów badania:

Monoterapia GEM wykazuje skuteczność oraz umiarkowaną toksyczność w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym i nawrotowym nowotworem dróg żółciowych. GEM może stanowić także opcję terapeutyczną jako leczenie adjuwantowe u pacjentów z nowotworem dróg żółciowych.

<b>Cereda 2010</b>	<b>Parametry</b>	<b>N (%)</b>	<b>Skuteczność PEFG w leczeniu nowotworu brodawki Vatera:</b>	
	Liczba pacjentów	37 (100)	<b>Skuteczność</b>	<b>PEFG</b>
	Płeć		Częściowa odpowiedź, n/N	6/7
	M	20 (57)	Średni czas przeżycia, msc	12,6
	K	17 (43)		
	Wiek, lata			
	Średnia	62		
	Zakres	30-74		
	Sprawność wg Karnofskiego			
	Średnia	90		
	Zakres	70-100		
	Stopień zaawansowania guza			
	1	1 (3)		
	2	11 (30)		
	3	8 (22)		
	Nieznany	17 (45)		
	Pierwotna lokalizacja guza			
Wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe	10 (27)			
Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe	8 (22)			
Pęcherzyk żółciowy	12 (32)			
Brodawka Vatera	7 (19)			
Stadium choroby				
Miejscowo zaawansowana/nawrót	14 (38)			
Choroba przerzutowa	23 (62)			
Miejsce wystąpienia przerzutów				
Wątroba	15 (65)			
Płuca	2 (9)			
Otrzewna	5 (22)			
Kości	2 (9)			
Nadnercza	1 (4)			
CA 19.9, IU				
Średnia	928			
Zakres	1-594,960			
> górnej granicy normy	25 (68)			
< górnej granicy normy	5 (13)			
Nieznane	7 (19)			
Przebyte leczenie				
Radykalna resekcja	13 (35)			
RT lub chemioterapia	0 (0)			

**Skuteczność PEFG w leczeniu nowotworu brodawki Vatera:**

Skuteczność	PEFG
Częściowa odpowiedź, n/N	6/7
Średni czas przeżycia, msc	12,6

**Bezpieczeństwo:**

Objawy niepożądane wg National Cancer Institute*	% cykli chemioterapii (% pacjentów)	
	Stopień 3	Stopień 4
Granulocyty	14 (38)	4 (11)
Płytki krwi	7 (22)	2 (5)
Hemoglobina	2 (3)	0 (0)
Zapalenie jamy ustnej	2 (3)	0 (0)
Nudności/wymioty	4 (13)	1 (3)
Biegunka	1 (5)	0 (0)
Zmęczenie	2 (13)	0 (0)
Zespół dłoniowo-podeszwowy	1 (3)	0 (0)
Gorączka neutropeniczna	2 (3)	0 (0)
Wątroba	2 (5)	0 (0)

**Wnioski autorów badania:**

Schemat PEFG wykazuje interesującą aktywność w leczeniu nowotworów dróg żółciowych przy akceptowalnej toksyczności. W świetle braku wytycznych postępowania klinicznego opartych na dowodach naukowych, PEFG może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z nowotworami dróg żółciowych.

## Valle 2010

Parametr	GEM (N = 206)	CIS+GEM (N = 204)	Wartość p
Wiek, lata Średnia Zakres	63,2 23,4–84,8	63,9 32,8–81,9	0,88
Płeć, n (%) K M	108 (52,4) 98 (47,6)	108 (52,9) 96 (47,1)	0,92
Rozległość choroby, n (%) Zaawansowana miejscowo Przerzuty	49 (23,8) 157 (76,2)	55 (27,0) 149 (73,0)	0,46
Pierwotne ognisko choroby, n (%) Pęcherzyk żółciowy Przewód żółciowy Brodawka Vatera	76 (36,9) 119 (57,8) 11 (5,3)	73 (35,8) 122 (59,8) 9 (4,4)	0,87
Typ guza, n (%) Gruzołakorak Rak, typ nieokreślony Gruzołakorakowiec Rak kolczystokomórkowy Rakomięsak	191 (92,7) 12 (5,8) 2 (1,0) 1 (0,5) 0	186 (91,2) 17 (8,3) 0 0 1 (0,5)	0,27
Sprawność wg ECOG, n (%) 0 1 2 Nieznana	64 (31,1) 117 (56,8) 24 (11,7) 1 (0,5)	66 (32,4) 111 (54,4) 27 (13,2) 0	0,72
Przebyte terapie, n (%) NIE TAK	50 (24,3) 156 (75,7)	50 (24,5) 154 (75,5)	0,96
Typ przebytej terapii, n (%) Leczenie chirurgiczne Chirurgiczne leczenie paliatywne Laparotomia Stentowanie dróg żółciowych Radioterapia Adjuwantowa chemioterapia Terapia fotodynamiczna Inne terapie	48 (23,3) 40 (19,4) 49 (23,8) 92 (44,7) 5 (2,4) 5 (2,4) 1 (0,5) 81 (39,3)	37 (18,1) 37 (18,1) 48 (23,5) 93 (45,6) 3 (1,5) 3 (1,5) 1 (0,5) 76 (37,3)	0,20 0,74 0,95 0,85 0,48 0,74 1,00 0,14

Skuteczność GEM+CIS vs GEM w leczeniu nowotworu  
brodawki Vatera:

Skuteczność	GEM+CIS N=11	GEM N=9
HR (95% CI)	0,62 (0,21; 1,82)	

## Bezpieczeństwo:

Działanie niepożądane	GEM (N = 199) n (%)	CIS+GEM (N = 198) n (%)	Wartość p
<b>Zaburzenia hematologiczne</b>			
Obniżony poziom leukocytów	19 (9,5)	31 (15,7)	0,07
Obniżony poziom płytek krwi	13 (6,5)	17 (8,6)	0,44
Obniżony poziom hemoglobiny	6 (3,0)	15 (7,6)	0,04
Obniżony poziom neutrofilii	33 (16,6)	50 (25,3)	0,03
Wszystkie zaburzenia hematologiczne	47 (23,6)	64 (32,3)	0,05
<b>Funkcje wątroby</b>			
Podniesiony poziom aminotransferazy ALA	34 (17,1)	19 (9,6)	0,03
Inne zaburzenia funkcji wątroby	39 (19,6)	26 (13,1)	0,08
Wszystkie zaburzenia funkcji wątroby	54 (27,1)	33 (16,7)	0,01
<b>Inne działania niepożądane</b>			
Łysienie	0	2 (1,0)	0,16
Anoreksja	5 (2,5)	6 (3,0)	0,75

		Zmęczenie	33 (16,6)	37 (18,7)	0,58
		Nudności	7 (3,5)	8 (4,0)	0,78
		Wymioty	11 (5,5)	10 (5,1)	0,65
		Zaburzenia funkcji wątroby	2 (1,0)	3 (1,5)	0,83
		<b>Infekcje</b>			
		Bez neutropenii	23 (11,6)	12 (6,1)	0,05
		Z neutropenią	14 (7,0)	20 (10,1)	0,28
		Zapalenie dróg żółciowych	8 (4,0)	8 (4,0)	0,99
		Wszystkie	38 (19,1)	36 (18,2)	0,82
		Zakrzepica żył głębokich	1 (0,5)	4 (2,0)	0,18
		Incydenty zakrzepowozatorowe	3 (1,5)	7 (3,5)	0,20
		Inne	62 (31,2)	66 (33,3)	0,64
		Wszystkie	100 (50,3)	108 (54,5)	0,39
		<b>Wszystkie działania niepożądane stopnia 3 lub 4</b>	137 (68,8)	140 (70,7)	0,69
		<p><u>Wnioski autorów badania:</u></p> <p>Badanie wykazało istotną przewagę schematu GEM+CIS w porównaniu do GEM w pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych. GEM+CIS jest odpowiednim schematem leczenia w tej grupie pacjentów.</p>			

\*(Uwaga: Wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla pacjentów z nowotworem brodawki Vatera; wyniki bezpieczeństwa dotyczyły całej badanej populacji)

## Bezpieczeństwo

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej przeanalizowano bezpieczeństwo stosowania gemcytabiny. Stosowanie gemcytabiny związane jest z występowaniem działań niepożądanych wśród których bardzo częste ( $\geq 10\%$ ) są: leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia, wymioty, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej, wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne, obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia). Często obserwowano ( $<10\%$  i  $\geq 1\%$ ) bóle pleców i mięśni, świąd, potliwość, zwiększenie stężenia bilirubiny, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, gorączkę neutropeniczną, brak łaknienia, bóle głowy, bezsenność, biegunkę, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, senność, gorączkę, osłabienie i dreszcze. Bardzo rzadko ( $<5\%$ ) podczas stosowania gemcytabiny występują: trombocytoza, reakcja rzekomo anafilaktyczna, zawał mięśnia sercowego, niedociśnienie tętnicze krwi, śródmiąższowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego, zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT), owrzodzenie, tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń, złuszczenie naskórka, ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne.

## 5.3. Podsumowanie

Wyniki skuteczności GEM (monoterapia lub terapia skojarzona):

- **Jiang 2013:** 5 z 24 (21%) pacjentów otrzymujących GEM osiągnęło odpowiedź na leczenie i 23 z 40 (58%) otrzymujących FU. Stabilizację choroby uzyskano u 38% pacjentów z grupy GEM i 30% z grupy FU. Średnie przeżycie ogółem (OS) oraz średni czas do progresji (TTP) choroby wynosiły odpowiednio 12,3 miesiąca i 3,4 miesiąca w grupie GEM oraz 19,1 miesiąca i 9,2 miesiąca w grupie FU. Ryzyko względne (HR) GEM vs FU wyniosło 1,68 (95% CI: 0,97; 2,92) dla OS i 2,76 (95% CI: 1,51; 5,04) dla TTP. Autorzy badania nie zalecają schematu opartego na GEM u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem brodawki Vatera.
- **Sohn 2013:** 1 z 4 (25%) osób uzyskała odpowiedź na leczenie schematem GEM+FU+CIS i 4 z 4 osób uzyskało kontrolę choroby. Autorzy badania nie zalecają schematu GEM+FU+CIS u pacjentów z nawrotowym i przerzutowym nowotworem dróg żółciowych ze względu na jego poważną toksyczność.
- **Murakami 2012:** Pięcioletnie przeżycie osiągnęło 9 z 11 pacjentów (71%) otrzymujących schemat GEM+S-1. Według autorów badania GEM+S-1 może stanowić strategię terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych (w tym brodawki Vatera) po resekcji guza.
- **Neoptolemos 2012 (ESPAC-3):** przeżycie ogółem (OS) wynosiło odpowiednio 57,8; 70,7 i 40,6 miesięcy w grupie FU, GEM i obserwacji. Liczba zgonów wynosiła 50, 92 i 59 w grupie FU, GEM i obserwacji. Według autorów badania chemioterapia adjuwantowa wpływa na wydłużenie czasu przeżycia (OS) u pacjentów z nowotworami okołobrodawkowymi, jednak uzyskany w badaniu efekt

był niewielki i wymaga dalszych badań.

- **Yokoyama 2012:** 1 z 2 pacjentów otrzymujących GEM uzyskał częściową odpowiedź na leczenie. Czas do progresji choroby wyniósł 13,2 miesiący; przeżycie od rozpoczęcia terapii GEM – 17,6 miesiący. U drugiego pacjenta wystąpiła progresja choroby i zgon po 3,7 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Według autorów badania GEM może stanowić korzystną opcję terapeutyczną w porównaniu z obserwacją u pacjentów z nieresekcyjnym i nawrotowym nowotworem dróg żółciowych.
- **Cereda 2010:** 6 z 7 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie po zastosowaniu schematu CIS+EPI+GEM+FU (PEFG). Średni czas przeżycia wyniósł 12,6 miesiący. Według autorów badania PEFG może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z nowotworami dróg żółciowych.
- **Valle 2010:** Ryzyko względne (HR) dla GEM+CIS vs GEM wyniosło 0,62 (95% CI: 0,21; 1,82). Według autorów badania GEM+CIS jest odpowiednim schematem leczenia u pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych, z istotną przewagą wobec GEM.

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej można zauważyć, iż autorzy publikacji pozytywnie oceniają terapię gemcytabiną w przypadku leczenia raka brodawki Vatera. Należy natomiast mieć na uwadze fakt, iż wyniki oceniające skuteczność gemcytabiny przedstawione w obu badaniach randomizowanych (Neoptolemos 2012, Valle 2010) są nieistotne statystycznie. Autorzy badań sugerują również przeprowadzenie dalszych badań odnośnie skuteczności.

#### 5.4. Bezpieczeństwo – informacje uzupełniające

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny przedstawiono dane z omówionych w części klinicznej badań, informacje dotyczące działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemzar (gemcytabina), a także przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych.

##### EMA, FDA i URPL

Na stronach internetowych EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny. Na stronie FDA znaleziono informacje z maja 2013 r. nt. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gemzar (gemcytabina) dotyczące:

- zespołu przesiąkania włóściczek (*capillary leak syndrome, CLS*) - w czasie stosowania gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, u pacjentów zgłaszano występowanie zespołu przesiąkania włóściczek. Jeżeli w czasie leczenia wystąpi zespół przesiąkania włóściczek, należy przerwać podawanie gemcytabiny i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające
- zapalenia naczyń obwodowych
- zgorzeli

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm356107.htm> (dostęp 1-03-2014 r.)

### **ChPL**

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie stosowania gemcytabiny zapisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wykorzystano ChPL Gemcitabine Accord dostęp w dniu: 3-03-2014 r. Zgodnie z ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem gemcytabiny należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli jest zdefiniowana jako:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1.000$  do  $<1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )
- Bardzo rzadko ( $<1/10.000$  lub nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych))

**Tabela 13.** Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych

Układ, narząd	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często:</u> leukocytopenia trombocytopenia niedokrwistość <u>Często:</u> gorączka neutropeniczna <u>Bardzo rzadko:</u> trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Bardzo rzadko:</u> reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często:</u> brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często:</u> ból głowy bezsenna senność
Zaburzenia serca	<u>Rzadko:</u> zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często:</u> leukocytopenia trombocytopenia



	niedokrwistość <u>Często:</u> gorączka neutropeniczna <u>Bardzo rzadko:</u> trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Bardzo rzadko:</u> reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często:</u> brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często:</u> ból głowy bezsenna senność
Zaburzenia serca	<u>Rzadko:</u> zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	<u>Rzadko:</u> niedociśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często:</u> duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia <u>Często:</u> Kaszel zapalenie błony śluzowej nosa <u>Niezbyt często:</u> śródmiąższowe zapalenie płuc skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często:</u> Wymioty nudności <u>Często:</u> Biegunka zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często:</u> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AIAT) i fosfatazy zasadowej <u>Często:</u> zwiększenie stężenia bilirubiny <u>Rzadko:</u> zwiększenie aktywności $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często:</u> wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem łysienie <u>Często:</u> Świąd potliwość <u>Rzadko:</u> owrzodzenie tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń złuszczenie naskórka <u>Bardzo rzadko:</u> ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Często:</u> ból pleców ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Bardzo często:</u> Krwimocz łagodny białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często:</u> objawy grypopodobne (najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem) obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia) <u>Często:</u> gorączka osłabienie dreszcze <u>Rzadko:</u> reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Toksyczność radioterapii

Poniższa tabela przedstawia znajdujące się w Charakterystyce Produktu Leczniczego działania niepożądane, które zostały zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

**Tabela 14.** Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (zgłoszenia spontaniczne) - częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Układ, narząd	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Udar naczyniowy mózgu
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych
Zaburzenia żołądka i jelit	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa, zespół Lyella, zespół Stevens-Johnsona.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek Zespół hemolityczno-mocznicowy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nawrót objawów popromiennych

## 6. Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną wykonuje się zgodnie z Wytycznymi AOTM<sup>10</sup> zgodnymi z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r.<sup>11</sup> w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego, które do 2013 r. określało sposób przygotowania analizy ekonomicznej danego świadczenia opieki zdrowotnej porównywanego z odpowiednim alternatywnym świadczeniem opieki zdrowotnej oraz zgodnie z art. 5 przedmiotowego Rozporządzenia, w którym określono, że:

1. „Analizę ekonomiczną przeprowadza się na podstawie wyników analizy klinicznej.
2. Analiza ekonomiczna składa się z:
  - a. zestawienia kosztów i uzyskanych efektów zdrowotnych porównywanych świadczeń opieki zdrowotnej;
  - b. analizy stosunku kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych porównywanych świadczeń opieki zdrowotnej.
3. W przypadku braku różnicy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa między porównywanymi świadczeniami opieki zdrowotnej, analizę stosunku kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych zastępuje się analizą minimalizacji kosztów.
4. Dokonując analizy ekonomicznej przeprowadza się dodatkowo analizę obejmującą:
  - a. Zidentyfikowanie parametrów obciążonych błędem oszacowania, zwanych dalej „niepewnymi parametrami”, które mają największy wpływ na wynik analizy;
  - b. Określenie zakresu zmienności niepewnych parametrów;
  - c. Obliczenie wyników analizy, przy założeniu określonej zmienności niepewnych parametrów”.

Analizę ekonomiczną technologii medycznej można, zgodnie z Wytycznymi AOTM, przeprowadzić na drodze 3 strategii:

1. Uwzględnić polskie dane kosztowe w dostępnej wiarygodnej analizie ekonomicznej oraz wykorzystać model (np. wykonany w innym kraju), na którym opierała się analiza oraz dane kliniczne;
2. Wykonać analizę ekonomiczną w oparciu o aktualną i wiarygodną analizę efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonaną za granicą lub w Polsce. Wtedy analizę ekonomiczną można oprzeć na danych pochodzących z analizy efektywności klinicznej lub na modelowaniu danych z analizy efektywności klinicznej;

---

<sup>10</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych AOTM v. 2.1 2009 r.

<sup>11</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego Dz.U.09.222.1773 z dnia 28 grudnia 2009 r.)

3. Wykonać analizę efektywności klinicznej i analizę ekonomiczną. Po określeniu efektywności klinicznej w drodze przeglądu systematycznego uzyskane dane dotyczące wyników wykorzystuje się w analizie ekonomicznej.

Stosowane techniki analityczne w analizie ekonomicznej to:

- Analiza kosztów-konsekwencji (ang. *cost-consequence analysis*);
- Analiza kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*);
- Analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*);
- Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*);
- Analiza kosztów-korzyści (ang. *cost-benefit analysis*).

Wybór metody analitycznej zależy od zidentyfikowanych i mierzonych wyników zdrowotnych. Nie rekomenduje się wykorzystywania analizy kosztów-korzyści.

Analiza powinna składać się z analizy kosztów-konsekwencji i analizy kosztów efektywności lub kosztów-użyteczności. Przy braku różnicy w efektywności klinicznej między porównywalnymi technologiami medycznymi analizę kosztów efektywności można uprościć do analizy minimalizacji kosztów.

#### **Szczegółowe przyczyny uniemożliwiające przeprowadzenie analizy ekonomicznej:**

1. Wyniki analizy klinicznej
  - Wyniki skuteczności gemcytabiny w przypadku badań randomizowanych włączonych do analizy klinicznej są nieistotne statystycznie.
2. Kalkulacja kosztów, w tym kosztów inkrementalnych:
  - nie odnaleziono żadnych publikacji, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie kosztów stosowania gemcytabiny w ramach programu chemioterapii niestandardowej (różne schematy dawkowania i związana z tym różna cena za DDD);
3. Kalkulacja efektów zdrowotnych

Dla kalkulacji uzyskanych korzyści zdrowotnych i maksymalnej wartości *willingness to pay* należy odnaleźć badania z podanymi jednostkami umożliwiającymi określenie zyskanych korzyści zdrowotnych, w tym<sup>12</sup>:

  - liczbę leczonych osób,
  - liczbę unikniętych powikłań/komplikacji;
  - liczbę dni wolnych od objawów choroby;
  - liczbę dni wolnych od objawów toksyczności;
  - liczbę dni w dobrym stanie zdrowia;
  - liczbę lat bez powikłań/komplikacji;
  - liczbę lat w stanie odpowiedzi na leczenie;
  - liczbę lat życia.

Ze względu na brak danych dot. wielkości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych pomiędzy gemcytabiną i potencjalnymi komparatorami niemożliwe jest przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności i obliczenie wskaźnika ICER/ICUR dla programu leczenia w ramach

<sup>12</sup> Annemans L.: Cost-effectiveness [W:] Health economics for non-economists, Academia Press 2008

świadczenia chemioterapii niestandardowej - gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1.

Na podstawie wyników AKL oraz zgodnie z wytycznymi Prezesa AOTM (pismo znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014 z dnia 07-03-2014 r.), zdecydowano o przedstawieniu analizy kosztów konsekwencji.

Analiza kosztów-konsekwencji (ang. *cost-consequence analysis*) jest zestawieniem informacji dotyczących technologii medycznych, w wyniku czego otrzymuje się listę kosztów i wyników, bez końcowej kalkulacji współczynnika kosztów efektywności/użyteczności. Zestawienie to może być wykorzystane jako niezależna analiza lub jako podstawa do przeprowadzenia innych typów analiz.

Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej do analizy ekonomicznej włączono 2 randomizowane badania Neoptolemos 2012 oraz Valle 2010. W badaniu Neoptolemos 2012 dostępnym wskaźnikiem było przeżycie ogółem (OS). W badaniu Valle 2010 dostępnym wskaźnikiem był hazard względny (HR). W obu badaniach wyniki były nieistotne statystycznie. Skuteczność gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera w badaniu Neoptolemos 2012 na podstawie wskaźnika OS wyniosło 70,7 (45,3; ∞). W przypadku badania Valle 2010 skuteczność gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera na podstawie wskaźnika HR wyniosło 0,62 (0,21; 1,82).

Tabela 15. Zestawienie badań z analizy klinicznej włączonych do analizy ekonomicznej

	Cel badania	<u>I rzędowe punkty końcowe</u>	dostępne wskaźniki dla nowotwory złośliwe brodawki Vatera	Wyniki wskaźnika	Istotność statystyczna wyników skuteczności wskaźniki dla nowotwory złośliwe brodawki Vatera
<b>Neoptolemos 2012</b>	Ocena, czy chemioterapia adjuwantowa GEM lub FU wpływa na poprawę przeżycia ogółem u pacjentów po resekcji nowotworu okołobrodawkowego	przeżycie ogółem (OS)	Przeżycie ogółem (OS)	70,7 (45,3; ∞)	Wynik nieistotny statystycznie
<b>Valle 2010</b>	porównanie schematów CIS+GEM i GEM w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych.	<u>Odpowiedź na leczenie, Przeżycie bez progresji choroby</u>	hazard względny (HR)	0,62 (0,21; 1,82)	Wynik nieistotny statystycznie

W 2012 r. NFZ wydał 2 zgody na finansowanie gemcytaniny we wnioskowanym wskazaniu na kwotę 2 340 PLN. W 2013 r. wydano 6 zgód na łączną kwotę 6 397,03 PLN.

Tabela 16. Zestawienie danych otrzymanych z NFZ dotyczących gemcytabiny we wskazaniu ICD-10: C24.1

Rok wydania	Nazwa międzynarodowa	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu-zgoda
2012	Gemcitabinum	2	2 340 PLN

---

2013		6	6 397,03 PLN
------	--	---	--------------

## 7. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy.

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone z tytułu refundacji gemcytabiny w przedmiotowych wskazaniach przedstawiono w podrozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła dwołania..

## 8. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 17 Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania gemcytabiny

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
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>Finansowanie gemcytabiny w ramach chemioterapii chorych na raka brodawki Vatera (ICD-10 C24.1.) jest uzasadnione, ponieważ wartość wymienionego leku stosowanego łącznie z cisplatyną w wymienionym wskazaniu potwierdzono na podstawie wyników prospektywnego badania (Valle J i wsp. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010; 362: 1273-1281).</p>	<p>Nie dotyczy – finansowanie gemcytabiny stosowanej łącznie z cisplatyną w ramach chemioterapii chorych na zaawansowanego raka brodawki Vatera (ICD-10 C24.1.) jest uzasadnione.</p>	<p>Finansowanie gemcytabiny stosowanej łącznie z cisplatyną w ramach chemioterapii chorych na zaawansowanego raka brodawki Vatera (ICD-10 C24.1.) jest uzasadnione.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Gemcytabina w zestawieniu z cisplatyną stanowi uznany standard postępowania w zaawansowanym nowotworze brodawki Vatera. Brak jest w leczeniu systemowym alternatywnego i również skutecznego schematu. Koszty powyższego łączenia są akceptowalne.</p>		<p>Gemcytabina w rozpoznaniu c24.1 powinna znaleźć się w katalogu leków refundowanych w chemioterapii lub o najmniej pozostać jako świadczenie gwarantowane w ramach chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>- w badaniu klinicznym III fazy wykazano przewagę uzupełniającej chemioterapii gemcytabiną lub fluorouracyłem wobec obserwacji - zalecane jest leczenie gemcytabiną (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. Red. M. Krzakowski, K. Warzocha)</p> <p>- stosunkowo niski koszt cytostatyku (istnienie ki ku substancji generycznych)</p> <p>- rzadkość rozpoznania nie zwiększa istotnie wykorzystania tego leku w kontekście skali jego użycia we wszystkich rozpoznaniach, w których jest wykorzystywany wartość chemioterapii samej w sobie w leczeniu paliatywnym jest niepewna, niemniej jednak u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej zalecane jest zastosowanie leczenia skojarzonego gemcytabiną z cisplatyną, ponieważ w badaniu III fazy, obejmującym również chorych z rakiem brodawki Vatera, wykazano wydłużenie czasu</p>	<p>- rozpoznanie raka brodawki Vatera jest bardzo rzadkie, więc nie ma badań na dużych grupach chorych, a większość przeprowadzonych badań obejmowała grupy chorych z różnymi rozpoznaniem - także chorych na raka dróg żółciowych i/ lub raka trzustki (rak brodawki Vatera w wielu opracowaniach jest omawiany wspólnie z innymi nowotworami dróg żółciowych)</p>	<p>Popieram stosowanie gemcytabiny we wskazaniu: rak brodawki Vatera oraz finansowanie tego leczenia ze środków publicznych</p>



---

	przeżycia w porównaniu z monoterapią gemcytabiną (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 r. Red. M. Krzakowski, K. Warzocha)		
--	--	--	--

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 - Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy).

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: w korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku, pismo znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: substancja czynna Gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 - Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy). Agencja Oceny Technologii Medycznych wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Otrzymano negatywną odpowiedź na opisany wyżej sposób postępowania w dniu 26.02.2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-89/DJ/14.

### Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe dróg żółciowych(ang. *cholangiocarcinoma*, CCC) dotyczą najczęściej komórek nabłonkowych, wywodzącymi się z cholangiocytołów– komórek tworzących ścianę przewodów żółciowych. Inne rodzaje złośliwych nowotworów dróg żółciowych należą do rzadkości. Są to np. mięsaki (*sarcoma*) lub chłoniaki (*lymphoma*) najczęściej występujące u osób z AIDS, albo mięsaki prążkowanokomórkowe (*rhabdomyosarcoma*) spotykane u dzieci. Rak dróg żółciowych może powstawać w wewnątrzwątrobowych odcinkach dróg żółciowych, czyli w kanałkach i przewodnikach żółciowych, oraz w prawym i lewym przewodzie wątrobowym. Może również występować w każdym odcinku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – od połączenia we wnęce wątroby prawego i lewego przewodu wątrobowego w przewod wątrobowy wspólny, aż do brodawki Vatera, czyli ujścia dróg żółciowych w dwunastnicy<sup>13</sup>. Nowotwory złośliwe brodawki większej dwunastnicy (Vatera) są heterogenną grupą, rozrastającą się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą i obejmującą okolicę okołobrodawkową.

### Oceniana technologia medyczna

<sup>13</sup>Krajowy Rejestr Nowotworów [<http://onkologia.org.pl/nawotwory-pecherzyka-zolciowego/>].

Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych jedyną interwencją, która ma potwierdzenie w badaniach naukowych jest schemat leczenia cisplatyną i gemcytabiną.

### **Wyniki analizy klinicznej**

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej można zauważyć, iż autorzy publikacji pozytywnie oceniają terapię gemcytabiną w przypadku leczenia raka brodawki Vatera. Należy natomiast mieć na uwadze fakt, iż wyniki oceniające skuteczność gemcytabiny przedstawione w obu badaniach randomizowanych (Neoptolemos 2012, Valle 2010) są nieistotne statystycznie. Autorzy badań sugerują również przeprowadzenie dalszych badań odnośnie skuteczności.

### **Bezpieczeństwo**

W kwestii bezpieczeństwa stosowanie gemcytabiny związane jest z występowaniem działań niepożądanych wśród, których bardzo częste ( $\geq 10\%$ ) są: leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia, wymioty, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej, wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne, obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia). Często obserwowano ( $< 10\%$  i  $\geq 1\%$ ) bóle pleców i mięśni, świąd, potliwość, zwiększenie stężenia bilirubiny, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, gorączkę neutropeniczną, brak łaknienia, bóle głowy, bezsenność, biegunkę, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, senność, gorączkę, osłabienie i dreszcze. Bardzo rzadko ( $< 5\%$ ) podczas stosowania gemcytabiny występują: trombocytoza, reakcja rzekomoanafilaktyczna, zawał mięśnia sercowego, niedociśnienie tętnicze krwi, śródmiąższowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli – zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego, zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotransferazy (GGT), owrzodzenie, tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń, złuszczenie naskórka, ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne.

### **Rekomendacje kliniczne**

Według odnalezionych wytycznych u chorych z rakiem brodawki Vatera standardowym postępowaniem jest pankreatoduodenektomia z regionalną limfadenektomią. Brak jest zalecanych schematów chemioterapii adjuwantowej po resekcji guza. W zaleceniach Polskiej Unii Onkologii

zaznaczono, że jedno z badań III fazy wykazało przewagę uzupełniającej chemioterapii GEM lub FU wobec obserwacji, natomiast napromienianie łoża guza w skojarzeniu z chemioterapią FU może poprawiać kontrolę miejscową.

W przypadku guzów nieresekcyjnych u chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć zastosowanie chemioterapii. Rekomendacje PUO wskazują możliwość zastosowania chemioterapii GEM+CIS, natomiast rekomendacje brytyjskie wskazują na GEM w monoterapii. Brak jest jednak rekomendowanych schematów chemioterapii, a wartość chemioterapii w leczeniu paliatywnym jest niepewna.

### **Rekomendacje finansowe**

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dla gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera, zalecającą finansowanie gemcytabiny w ocenianym wskazaniu.

### **Analiza ekonomiczna**

Z uwagi na ograniczone możliwości przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji. W badaniu Neoptolemos 2012 dostępnym wskaźnikiem było przeżycie ogółem (OS). W badaniu Valle 2010 dostępnym wskaźnikiem był hazard względny (HR). W obu badaniach wyniki były nieistotne statystycznie. Skuteczność gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera w badaniu Neoptolemos 2012 na podstawie wskaźnika OS wyniosło 70,7 (45,3; ∞). W przypadku badania Valle 2010 skuteczność gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera na podstawie wskaźnika HR wyniosło 0,62 (0,21; 1,82). W 2012 r. NFZ wydał 2 zgody na finansowanie gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu na kwotę 2 340 PLN. W 2013 r. wydano 6 zgód na łączną kwotę 6 397,03 PLN.

### **Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia**

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy.

### **Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich**

Wszyscy eksperci kliniczni wypowiedzieli się pozytywnie w kwestii finansowania gemcytabiny w przypadku wskazania według kodu ICD-10: C24.1 tj. Nowotwór złośliwy brodawki Vatera.

## 10. Piśmiennictwo

<b>Winter K.</b>	Częstość występowania, objawy, rozpoznawanie i endoskopowe leczenie guzów brodawki Vater, <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2008; 3 (6): 283–288
<b>Szczeklik A.</b>	Choroby wewnętrzne: Choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, tom I, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, 895 - 900.
<b>Małecka-Panas E.</b>	Rak brodawki Vater, [ <a href="http://gastrologia.mp.pl/choroby/pecherzyk/show.html?id=50820">http://gastrologia.mp.pl/choroby/pecherzyk/show.html?id=50820</a> ]
<b>Potemski M., Połkowski W.</b>	Nowotwory układu pokarmowego [w:] Krzakowski M., Warzocha K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, <i>Via Medica</i> , Gdańsk 2013, 140-149.
<b>ESMO 2011</b>	Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
<b>NCCN 2013</b>	Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
<b>PTAC 2010</b>	Proposal to widen access to gemcitabine
<b>PTOK 2013</b>	Nowotwory układu pokarmowego
<b>BSG 2005</b>	Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas
<b>Cereda 2010</b>	The Cisplatin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Gemcitabine (PEFG) Regimen in Advanced Biliary Tract Adenocarcinoma
<b>Jiang 2013</b>	A retrospective study of ampullary adenocarcinomas: overall survival and responsiveness to fluoropyrimidinebased chemotherapy
<b>Murakami 2012</b>	Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 after surgical resection for advanced biliary carcinoma: outcomes and prognostic factors
<b>Neoptolemos 2012</b>	Effect of Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid or Gemcitabine vs Observation on Survival in Patients With Resected Periampullary Adenocarcinoma
<b>Sohn 2013</b>	Phase II trial of combination chemotherapy with gemcitabine, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced cancers of the bile duct, gallbladder, and ampulla of Vater
<b>Valle 2010</b>	Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer
<b>Yokoyama 2012</b>	Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy for patients with advanced biliary tract cancer
<b>ChPL Gemcitabine Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord
<b>Krajowy Rejestr Nowotworów</b>	<a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-pecherzyka-zolciowego/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-pecherzyka-zolciowego/</a>

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wskazania C24.1.6	
Tabela 2. Definicje cech TNM w raku brodawki Vatera według UICC (7. edycja z 2010 r.)	8
Tabela 3. Opis ocenianej technologii medycznej – gemcytabina (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord)	9
Tabela 4. Opis świadczeń alternatywnych na podstawie światowych oraz polskich wytycznych dotyczących leczenia nowotworów brodawki Vatera (C24.1)	10
Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla gemcytabiny we wskazaniu: nowotwory brodawki Vatera (C24.1)	12
Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dot. leczenia gemcytabiną w C24.1	13
Tabela 7. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym	14
Tabela 8. Zestawienie danych otrzymanych z NFZ dotyczących gemcytabiny we wskazaniu ICD-10: C24.1	16
Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu uwzględnionym w zleceniu MZ	17
Tabela 10. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do analizy	20
Tabela 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy efektywności klinicznej gemcytabiny w leczeniu nowotworu brodawki Vatera (ICD-10: C24.1)	22
Tabela 12. Wyniki z badań pierwotnych włączonych do raportu	27
Tabela 13. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych	40
Tabela 14. Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (zgłoszenia spontaniczne) - częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	42
Tabela 15. Zestawienie badań z analizy klinicznej włączonych do analizy ekonomicznej	45
Tabela 16. Zestawienie danych otrzymanych z NFZ dotyczących gemcytabiny we wskazaniu ICD-10: C24.1	45
Tabela 17. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania gemcytabiny	48

## 12. Załączniki

- Załącznik 1.** Korespondencja z MZ dot. zlecenia z dnia 10 stycznia 2014 r. MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13
- Załącznik 2.** Korespondencja z MZ z dnia 26 lutego 2014 r znak: MZ-PLA-460-19199-89/DJ/13
- Załącznik 3.** Korespondencja wewnętrzna, pismo Prezesa AOTM dot. sposobu procedowania analizy ekonomicznej z dnia 7.03.2014 r. znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014
- Załącznik 4.** Opinia Pana [REDACTED]
- Załącznik 5.** Opinia Pana Prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
- Załącznik 6.** Opinia Pani [REDACTED]
- Załącznik 7.** Korespondencja z NFZ
- Załącznik 8.** Strategie wyszukiwania publikacji