

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



IRYNOTEKAN LIPOSOMOWY (ONIVYDE[®] PEGYLATED LIPOSOMAL) W LECZENIU UOGÓLNIONEGO GRUCZOLAKORAKA TRZUSTKI

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 18 marca 2021 r.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Servier Polska Sp. z o. o.

ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa

[Redacted text block]

Informacje dotyczące historii zmian wniosku i aktualizacji analiz HTA

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego „Onivyde, irinotecani hydrochloridum trihydricum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol., 10 ml, EAN: 5909991308438, w ramach programu lekowego: Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)” został złożony do Ministerstwa Zdrowia w dniu [REDAKTOWANE], a analizy HTA będące częścią wniosku o finansowanie zostały przekazane do oceny Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT) na mocy pisma zlecającego: PLR.4600.2883.2018.12.MK z dnia 17 stycznia 2019 r. (zlecenie AOTMiT 18/2019). Postępowanie oceniające w AOTMiT zostało zawieszono na prośbę Wnioskodawcy w dniu 28 stycznia 2019 r. (pismo: PLR.4600.2883.2018.17.MK).

Od daty złożenia ww. wniosku refundacyjnego oraz zawieszenia postępowania w AOTMiT doszło do szeregu zmian administracyjnych w tym w odniesieniu do podmiotu odpowiedzialnego, nazwy handlowej oraz zapisu mocy produktu leczniczego. Produkt leczniczy Onivyde® (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania roztworu, 5 mg/ml został dopuszczony do obrotu na terenie UE na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxalta Innovations GmbH w dniu 14 października 2016 r. Na mocy decyzji Komisji Europejskiej z dnia 7 grudnia 2018 r. doszło do przekazania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu firmie Les Laboratoires Servier [1, 2]. W dniu 31 stycznia 2019 r. dokonano zmiany w zapisie mocy produktu leczniczego Onivyde® – pierwotnie moc produktu wyrażona była w odniesieniu do zawartego w nim trójwodnego chlorowodoru irynotekanu i wynosiła 5 mg/ml, natomiast od ww. daty obowiązuje zapis mocy produktu odnoszący się do bezwodnego irynotekanu – wolnej zasady tj. 4,3 mg/l. Należy jednak zaznaczyć, iż zawartość substancji czynnej w produkcie nie zmieniła się, a modyfikacji uległ tylko sposób wyrażania mocy (z chlorowodoru na bezwodny irynotekan). W związku z powyższymi zmianami, charakterystykę produktu leczniczego Onivyde® uaktualniono w odniesieniu do zalecanego dawkowania. Obecnie zalecana dawka początkowa produktu wynosi 70 mg/m² p. c. dla bezwodnego irynotekanu, co równoznaczne jest z uprzednim zapisem dawki 80 mg/m² p. c. dla chlorowodoru irynotekanu [2, 3]. Ostatnią istotną zmianą do jakiej doszło od momentu złożenia wniosku była zmiana nazwy handlowej preparatu zawierającego irynotekan liposomowy z Onivyde® początkowo na Onivyde® pegylowany liposomowy, a następnie na Onivyde® pegylated liposomal i nazwa ta obowiązuje od dnia 23 kwietnia 2020 r. [2, 4]. W związku z faktem, iż ww. nazwy handlowe dotyczą tego samego produktu leczniczego należy traktować je jako tożsame, a w raporcie HTA będą one stosowane wymiennie, w zależności od daty publikacji materiałów źródłowych, z których skorzystano w trakcie opracowywania analiz.

Dodatkowo należy również zwrócić uwagę, iż od momentu zawieszenia postępowania w AOTMiT w 2019 r. do chwili obecnej zostały opublikowane nowe dane kliniczne, w tym w szczególności dodatkowe publikacje do głównego badania klinicznego dla wnioskowanej interwencji (NAPOLI-1), m.in. analiza wyników *per protocol* oraz dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej. [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED] Wobec powyższego, celem spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA, określonych Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. [5], dokonano aktualizacji przedłożonego w 2019 r. raportu HTA w pełnym zakresie.

Spis treści

INFORMACJE DOTYCZĄCE HISTORII ZMIAN WNIOSKU I AKTUALIZACJI ANALIZ HTA	3
INDEKS SKRÓTÓW	7
KLUCZOWE INFORMACJE.....	11
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	13
1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY.....	15
2.1. Definicja.....	15
2.2. Epidemiologia.....	15
2.2.1. Dane światowe.....	15
2.2.2. Dane polskie	18
2.2.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego	20
2.2.4. Liczebność populacji docelowej [dane poufne]	22
2.3. Etiologia.....	22
2.4. Patogeneza	24
2.5. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	25
2.6. Obraz kliniczny.....	29
2.7. Rokowanie	30
2.8. Leczenie	31
2.8.1. Rodzaje leczenia w raku trzustki.....	31
2.8.2. Postępy w leczeniu raka trzustki i otoczenie konkurencyjne dla nal-IRI.....	34
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	36
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	38
3.1. Postępowanie w nieuogólnionym raku trzustki	39
3.2. Postępowanie w uogólnionym raku trzustki	40
3.3. Podsumowanie.....	44
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	45
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	45
4.2. Rekomendacje finansowe	46
4.3. Finansowanie terapii w chorobach rzadkich	47
4.4. Proponowany program lekowy.....	48

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE	51
6. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	53
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO	55
7.1. Populacja	55
7.2. Interwencja	55
7.3. Komparator	55
7.4. Punkty końcowe	55
7.5. Metodyka badań.....	55
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW.....	56
8.1. Irynotekan liposomowy.....	56
8.2. Fluorouracyl	57
8.3. Leukoworyna (folinian wapnia / I-folinian disodu)	60
8.4. Oksaliplatyna.....	62
9. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	64
9.1. Analiza kliniczna.....	64
9.2. Analiza ekonomiczna	64
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	65
9.4. Podsumowanie.....	66
10. BIBLIOGRAFIA	68
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	73
ANEKS A. DODATKOWE DANE	75
A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny	75
A.2. Dodatkowe dane dla zastępowalności terapii po refundacji naI-IRI	79
ANEKS B. OTOCZENIE KONKURENCYJNE (HORIZON SCANNING).....	80
B.1. Badania kliniczne nowych cząsteczek	80
B.2. Status rejestracyjny badanych cząsteczek	89
B.3. Rekomendacje finansowe agencji HTA we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem naI-IRI	92
B.4. Podsumowanie.....	93

Indeks skrótów

5FU	5-Fluorouracyl
5FU/LV	Schemat leczenia składający się z 5-fluorouracylu i leukoworyny (folinianu wapnia)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna leków i innych środków wykorzystywanych w medycynie
bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPE	Kapecytabina
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete Response</i>)
DOR	Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of Response</i>)
ECOG	Amerykańska organizacja ds. badań nad nowotworami (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ECPW	Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
EGF	Czynnik wzrostu naskórka (<i>Epidermal Growth Factor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ERL	Erlotynib
EUS	Ultrasonografia endoskopowa (<i>Endoscopic Ultrasound</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)

FGF	Czynnik wzrostu fibroblastów (<i>Fibroblast Growth Factor</i>)
FOLFIRI	Schemat chemioterapii złożony z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia) i irynotekanu
FOLFIRINOX	Schemat chemioterapii złożony z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia), irynotekanu i oksaliplatyny
FOLFOX	Schemat chemioterapii złożony z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia) i oksaliplatyny
GEM	Gemcytabina
HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IL	Interleukiny
IRI	Irynotekan
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LV	Leukoworyna / folinian wapnia (<i>Leucovorin / Calcium Folate</i>)
Lz	Lek przeznaczony do leczenia zamkniętego
MR	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance</i>)
MRCP	Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (<i>Magnetic Resonance Cholangiopancreatography</i>)
MRD	Choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
nabPTX	Nab-paklitaxel
nal-IRI	Irynotekan w pegylowanych liposomach (zamiennie: irynotekan liposomowy lub nanoliposomowy)
NAPOLI-1	Akronim badania (<i>Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial</i>)

nd	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized Controlled Trial</i>)
ORR	Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Overall/Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
OXA	Oksaliplatyna
PanIN	Śródnabłonkowa neoplazja trzustkowa (<i>Pancreatic Intraepithelial Neoplasia</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive Disease</i>)
PDAC	Gruczolakorak przewodowy trzustki (<i>Pancreatic Ductal Adenocarcinoma</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PrL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial Response</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
Rp	Lek wydawany na receptę
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)

SD	Stabilizacja choroby (<i>Stable Disease</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology and End Result Program</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Skala oceny zaawansowania nowotworu (<i>Tumor, Nodules, Metastases</i>)
TTP	Czas do wystąpienia progresji (<i>Time to Progression</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi (<i>Time to Response</i>)
USG	Ultrasonografia
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLR (C)	Wykaz leków refundowanych (Chemioterapia)

Kluczowe informacje

- Gruczolakorak trzustki należy do grona chorób rzadkich, tj. dla których zapadalność wynosi ≤ 5 na 10 tys. osób. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w ciągu roku rozpoznaje się w Polsce około 3 500 nowych przypadków raka trzustki, co stanowi ok. 2% wszystkich zachorowań na nowotwory. W 2020 r. nowotwór ten zajmował 14. pozycję pod względem zachorowalności oraz 5. pod względem przyczyn zgonów z powodu nowotworów. Spośród nowo rozpoznanych przypadków **80–90% stanowią chorzy w stadium uogólnionym z odległymi przerzutami**.
- Pomimo postępu jaki dokonał się w ostatnich latach w leczeniu pacjentów w wielu obszarach onkologii, gruczolakorak trzustki pozostaje nowotworem o jednym z najgorszych rokowań spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Szacuje się, że przed 2030 r. może on stanowić drugą przyczynę zgonów z powodu nowotworów. Szczególnie niekorzystnym rokowaniem cechują się pacjenci z uogólnioną postacią choroby, dla których **wskaźniki 5-letniego przeżycia nie przekraczają 3%**.
- Mimo wielu przeprowadzonych prób klinicznych na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci żadna z testowanych w badaniach klinicznych konkurencyjnych substancji terapeutycznych nie została dotychczas zarejestrowana u pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki oraz progresją po terapii opartej na gemcytabinie, co świadczy o trudnościach z uzyskaniem skutecznego leku. Dodatkowo, dostępne dane nt. toczących się badań wskazują na niskie prawdopodobieństwo wprowadzenia skutecznej terapii w tym wskazaniu w najbliższym czasie – w przeciwieństwie do wielu wskazań onkologicznych.
- Niekorzystne rokowanie pacjentów z postacią uogólnioną gruczolakoraka trzustki wynika nie tylko z długiej fazy bezobjawowej, utrudniającej wczesne rozpoznanie choroby oraz agresywności nowotworu, ale również z braku skutecznych i bezpiecznych metod jego leczenia. Należy bowiem zwrócić uwagę, że guzy trzustki posiadają bogatą łącznotkankową warstwę podścieliskową, która wraz z nasiloną reakcją desmoplastyczną pośredniczy we wzroście i inwazji raka. Ubogie unaczynienie guza utrudnia natomiast dostarczanie tlenu, czynników odżywczych i leków.
- Grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych stanowią pacjenci z uogólnionym rakiem trzustki oraz progresją po terapii opartej na gemcytabinie (I linia leczenia stadium uogólnionego), dla których w II i kolejnych liniach leczenia wybór terapii w oparciu o wiarygodne dowody naukowe był ograniczony, gdyż dla schematów FOLFOX i 5FU/LV w dostępnych randomizowanych próbach klinicznych uzyskiwano sprzeczne rezultaty, natomiast terapie FOLFIRI i FOLFIRINOX nie były w ogóle oceniane w ramach badań randomizowanych w populacji docelowej. Ponadto schematy chemioterapii FOLFOX i FOLFIRINOX stosowane są poza wskazaniem rejestrowanym, gdyż wchodząca w ich skład oksaliplatyna, nie została dopuszczona do stosowania w nowotworach trzustki.
- Szansą dla populacji dorosłych pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki oraz progresją po terapii opartej na gemcytabinie (stosowanej w stadium uogólnienia choroby) jest **terapia**

z wykorzystaniem liposomowego irynotekanu (nal-IRI, Onivyde® pegylated liposomal), który został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w 2016 r. na podstawie randomizowanej próby klinicznej NAPOLI-1, w której wykazano istotne wydłużenie median przeżycia całkowitego i wolnego od progresji.

- Produkt leczniczy Onivyde® pegylated liposomal otrzymał **status leku sierocego** (*orphan drug designation*) w 2011 r., a amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków objęła go ścieżką przyspieszonej oceny (*priority review*) w celu zapewnienia pacjentom szybszego dostępu do opcji terapeutycznej zapewniającej wydłużenie przeżycia w stanie chorobowym silnie zagrażającym życiu, dla których obecnie brak jest skutecznych terapii. Obecnie w Ministerstwie Zdrowia prowadzone są prace, mające na celu poprawę dostępu do leków dla pacjentów z chorobami rzadkimi (w tym także pacjentów z nowotworami trzustki) w ramach Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich. W projekcie niniejszego programu planowane jest wprowadzenie zmian do Ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 r. dotyczących podwyższenia wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w przypadku chorób rzadkich.
- Produkt leczniczy Onivyde® pegylated liposomal jest jedyną opcją o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, zgodnej z rejestracją EMA. W grupie chorych spełniających kryterium *per protocol* (analiza uwzględniająca pacjentów, którzy przyjęli $\geq 80\%$ zaplanowanego leczenia w ciągu pierwszych 6 tyg.), wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego o blisko 4 mies. (do 8,9 mies.) w porównaniu do aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych (5FU/LV), dla których mediana przeżycia całkowitego wynosiła zaledwie 5,1 mies.. Tym samym należy uznać, że 4-miesięczny zysk w przeżyciu jest tożsamy z wydłużeniem oczekiwanej mediany przeżycia o około 75%.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie irynotekanu liposomowego (nal-IRI, Onivyde® pegylated liposomal), stosowanego w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki, w terapii skojarzonej z 5FU (5-fluorouracyl) i LV (leukoworyna / folinian wapnia), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie stosowanej w stadium uogólnienia choroby, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu rejestracyjnego i refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania irynotekanu liposomowego,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać irynotekan liposomowy w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie irynotekanu liposomowego ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych

Gruczolakorak trzustki należy do grona chorób rzadkich, która pomimo wielu lat badań pozostaje nadal chorobą nieuleczalną o jednym z najgorszych rokowań spośród wszystkich nowotworów. Spodziewane jest, że gruczolakorak trzustki będzie drugą wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów przed 2030 r., co może być spowodowane nie tylko agresywnością nowotworu, ale także brakiem skutecznych metod leczenia [6]. Zdecydowana większość (80–90%) pacjentów diagnozowana jest późno, najczęściej w stadium uogólnionym, bez możliwości leczenia chirurgicznego, gdzie szansa 5-letniego przeżycia spada do 2–3% [7–9]. W stadium uogólnionego raka trzustki możliwe jest już tylko leczenie paliatywne – a jego celem jest utrzymanie lub poprawa jakości życia wraz z możliwością jego wydłużenia. Schematy leczenia oparte na gemcytabinie są od wielu lat standardem leczenia gruczolaka trzustki w stadium miejscowo zaawansowanym i uogólnionym. Postępem okazała się wielolekowa terapia FOLFIRINOX (5FU/LV + IRI + OXA), dzięki której możliwe było wydłużenie przeżycia całkowitego do 11 mies. [10]. Tym niemniej schemat ten dostępny jest tylko dla ograniczonej

grupy pacjentów (chorych w dobrym stanie ogólnym, bez dodatkowych obciążeń) i z reguły stosowany jest w I linii leczenia [11]. Jednocześnie pacjenci, u których doszło do progresji choroby po terapii opartej na gemcytabinie nie mają dostępu do technologii o udowodnionym wpływie na rokowanie. Istnieje zatem potrzeba wprowadzania do terapii gruczolakoraka trzustki nowych i skutecznych opcji terapeutycznych, zwłaszcza dedykowanych pacjentom w stadium uogólnienia (*therapeutic unmet need*) [12]. Jest to istotne w kontekście planowanych działań mających na celu poprawę dostępu do terapii pacjentom z chorobami rzadkimi (Rozdz. 4.3).

W październiku 2016 roku Europejska Agencja ds. Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nowego leku – irynotekanu liposomowego pod nazwą handlową Onivyde®¹. Lek stosowany jest w połączeniu z 5-fluorouracyłem i leukoworyną (folinianem wapnia) w terapii uogólnionego gruczolakoraka trzustki u dorosłych pacjentów z progresją choroby po gemcytabinie. Wyniki głównego, randomizowanego badania klinicznego dla produktu Onivyde® pegylated liposomal – NAPOLI-1, które było podstawą rejestracji leku, wskazują na istotną statystycznie i znaczącą klinicznie poprawę przeżycia całkowitego pacjentów względem terapii 5FU/LV. W ramach zaplanowanej w protokole badania NAPOLI-1 analizy *per protocol* stwierdzono, że przeżycie całkowite pacjentów poddanych ww. terapii uległo wydłużeniu o blisko 4 mies. (w grupie Onivyde® wynosiło 8,9 mies., a w ramieniu kontrolnym 5,1 mies.) [13]. Zaletą preparatu Onivyde® pegylated liposomal jest innowacyjna formuła irynotekanu. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, iż zamknięcie cytostatyku w formę liposomową nie tylko zmniejszyło toksyczność produktu, lecz również pozwoliło na uzyskanie podobnej ekspozycji nowotworu na aktywną formę irynotekanu przy zastosowaniu 5-krotnie niższej dawki niż w przypadku formy nieliposomowej [12, 14]. Onivyde® pegylated liposomal jest pierwszym i jedynym zarejestrowanym lekiem w leczeniu uogólnionego gruczolakoraka trzustki, w połączeniu z 5FU/LV, u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie. Jeszcze przed dopuszczeniem do obrotu, w grudniu 2011 roku, Onivyde® pegylated liposomal otrzymał status leku sierociego (*orphan drug designation*) [15, 16]. Z kolei w USA, terapię Onivyde® pegylated liposomal FDA objęło ścieżką przyspieszonej oceny (*priority review*), w ramach której skrócono czas wydania decyzji o dopuszczeniu do obrotu do 6 mies. (ze standardowych 10 mies.), ze względu na spodziewane odniesienie korzyści przez populację docelową [17].

Podsumowując, finansowanie preparatu Onivyde® pegylated liposomal pozwoliłoby wprowadzić pierwszą na tym etapie leczenia choroby technologię o udowodnionym wpływie na rokowanie. Tym samym umożliwiłoby to leczenie i w konsekwencji przedłużenie życia z zachowaniem dotychczasowej jakości życia u pacjentów, którzy aktualnie nie mają dostępu do jakiegokolwiek opcji istotnie poprawiającej rokowanie.

¹ Irynotekan liposomowy został dopuszczony do obrotu w październiku 2016 r. pod nazwą handlową Onivyde®, natomiast w kwietniu 2020 r. nazwę handlową zmieniono na Onivyde® pegylated liposomal [2].

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Nowotwór trzustki (łac. *carcinoma pancreatis*) (ICD-10: C25) – pierwotny nowotwór złośliwy trzustki pochodzenia nabłonkowego. Wywodzi się przede wszystkim z komórek części zewnątrzwydzielniczej trzustki, w mniejszym stopniu z części wewnątrzwydzielniczej (guzy neuroendokrynne trzustki). Najczęstszym rodzajem raka trzustki (80–90% przypadków) jest gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC – *pancreatic ductal adenocarcinoma*). Najczęstszą jego lokalizacją jest głowa trzustki (70%), rzadziej trzon (20%) lub ogon trzustki (10%). Czasami obejmuje jednocześnie kilka okolicznych lokalizacji, bądź całą trzustkę. Wyróżnia się 4 stadia raka trzustki, przy czym najbardziej zaawansowane stadium IV (choroba uogólniona) dotyczy przypadków, u których nowotwór daje przerzuty odległe, najczęściej obejmujące wątrobę, rzadziej płuca, opłucną, otrzewną ścienną, kości, nadnercza, nerki lub skórę [18, 19].

2.2. Epidemiologia

Brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych dla populacji docelowej. Poniżej zaprezentowano dostępne w literaturze wskaźniki epidemiologiczne dla raka trzustki, w tym w miarę możliwości dla stadium uogólnionego.

2.2.1. Dane światowe

Chorobowość

Dane epidemiologiczne zebrane ze 184 krajów przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) w ramach projektu GLOBOCAN 2020 wskazują, iż 5-letnie rozpowszechnienie raka trzustki na świecie wynosiło 379 958 osoby, przy czym najwyższą liczbę chorych odnotowano w populacji zamieszkującej Azję (180 110) i Europę (103 072) [20]. Z kolei według danych pochodzących z amerykańskiego rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Result Program*) w 2017 r. w USA żyło 78 969 osób chorujących na raka trzustki, co stanowiło 0,02% amerykańskiej populacji [21].

Zapadalność

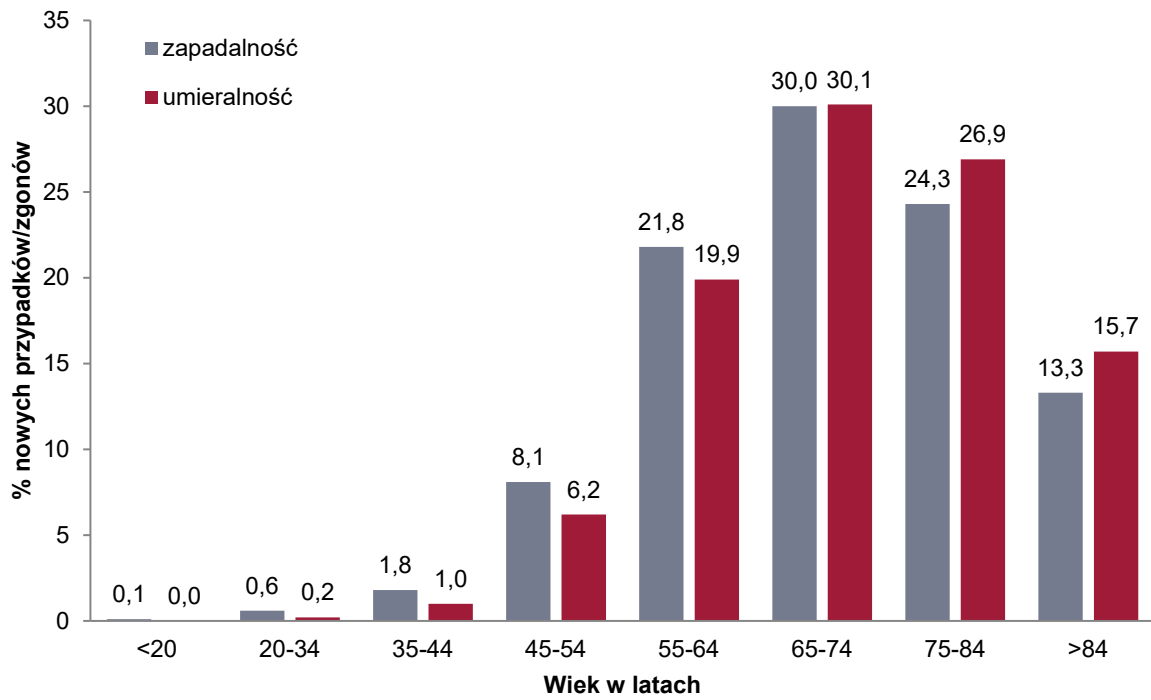
Dane GLOBOCAN 2020 wskazują, iż w 2020 r. na świecie odnotowano 495 773 nowych zachorowań na raka trzustki, natomiast standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności wynosił 4,9 na 100 tys. [20]. Z kolei na podstawie danych z rejestru SEER oszacowano, iż w 2020 r. nowotwór ten zostanie zdiagnozowany u 57,6 tys. osób w USA, co stanowi nieco ponad 3% wszystkich nowych przypadków

zachorowań na nowotwory. Standaryzowany wiekiem roczny współczynnik zapadalności na podstawie danych SEER z lat 2013–2017 wynosi 13,1 na 100 tys. (mężczyźni: 14,9 na 100 tys., kobiety: 11,6 na 100 tys.) [21]. Dane z lat 2008–2017 wskazują, że pacjenci w stadium uogólnionym stanowią 49,6% wszystkich nowych rozpoznań raka trzustki, a roczny standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na uogólnionego raka trzustki na podstawie danych z lat 2013–2017 wynosi 6,4 na 100 tys. (mężczyźni: 7,5 na 100 tys., kobiety: 5,5 na 100 tys.) [21]. Według SEER rak trzustki jest diagnozowany najczęściej w wieku 65–74 lat z medianą wieku w momencie diagnozy wynoszącą 70 lat (Wykres 1). [8]

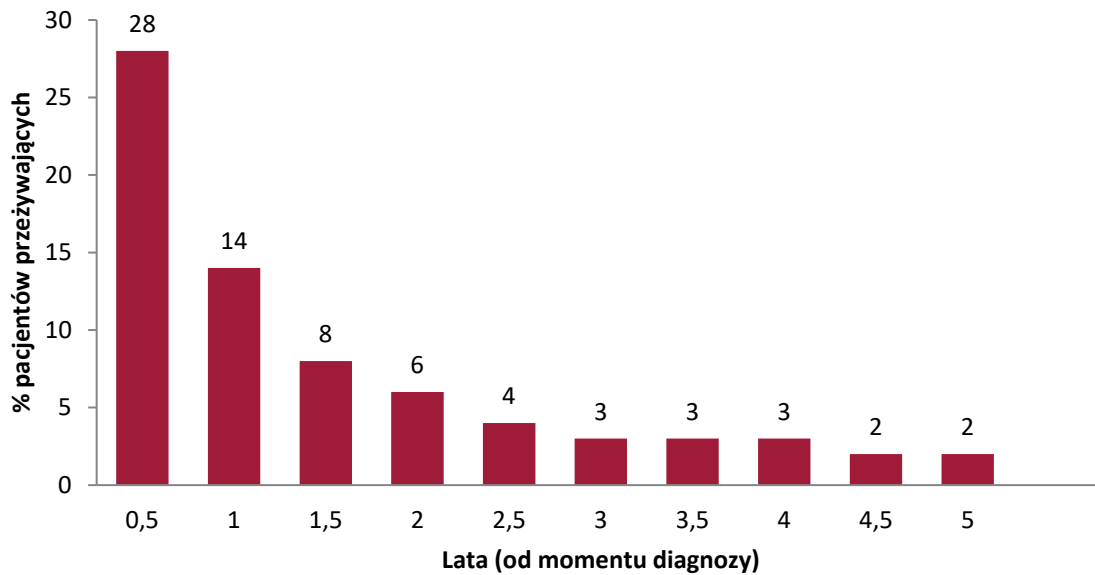
Umieralność

Według danych GLOBOCAN w 2020 roku z powodu nowotworu trzustki zmarły 466 003 osoby na świecie, w tym 132 134 osoby w Europie [20]. Standaryzowany wiekiem światowy współczynnik umieralności z powodu raka trzustki wynosił 4,5 na 100 tys. [20]. Dane z rejestru SEER wskazują, że odsetek zgonów z powodu raka trzustki utrzymuje się na stałym poziomie. Najwyższy odsetek umieralności pacjentów z powodu raka trzustki obserwuje się w grupach wiekowych 65–74 oraz 75–84 lat (Wykres 1). [8] Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi 12,7 na 100 tys. dla mężczyzn oraz 9,6 na 100 tys. dla kobiet (dane z lat 2014–2018) [21]. Szacowana liczba zgonów z powodu raka trzustki na 2020 r. wynosi 47 050 (7,8% wszystkich zgonów na nowotwory). Dane SEER z lat 2010–2016 wskazują, iż zaledwie 10% pacjentów z rakiem trzustki przeżywa 5 lat, niezależnie od stadium choroby, natomiast odsetek 5-letniego przeżycia pacjentów z postacią uogólnioną wynosi zaledwie 2,9% (Wykres 2) [7, 8, 21]. Według danych z badania EURO CARE-5 w latach 2000–2007 roczne przeżycie z rakiem trzustki w Europie wynosiło 26,0%, natomiast przeżycie 5-letnie 6,9%. Najniższe odsetki 5-letniego przeżycia (bez względu na stadium zaawansowania) obserwowano w krajach Europy Wschodniej obejmującej kraje takie jak Bułgaria, Litwa, Łotwa Estonia, Polska i Słowacja, gdzie wynosiło ono ok. 6% (Wykres 3) [22]. W całej Europie najwyższy odsetek 5-letniego przeżycia w Europie wykazywano w grupie wiekowej 15–44 lat (22,3%) [22].

Wykres 1.
Zapadalność oraz umieralność w zależności od wieku pacjentów na podstawie danych z SEER z lat 2013–2017 [8]

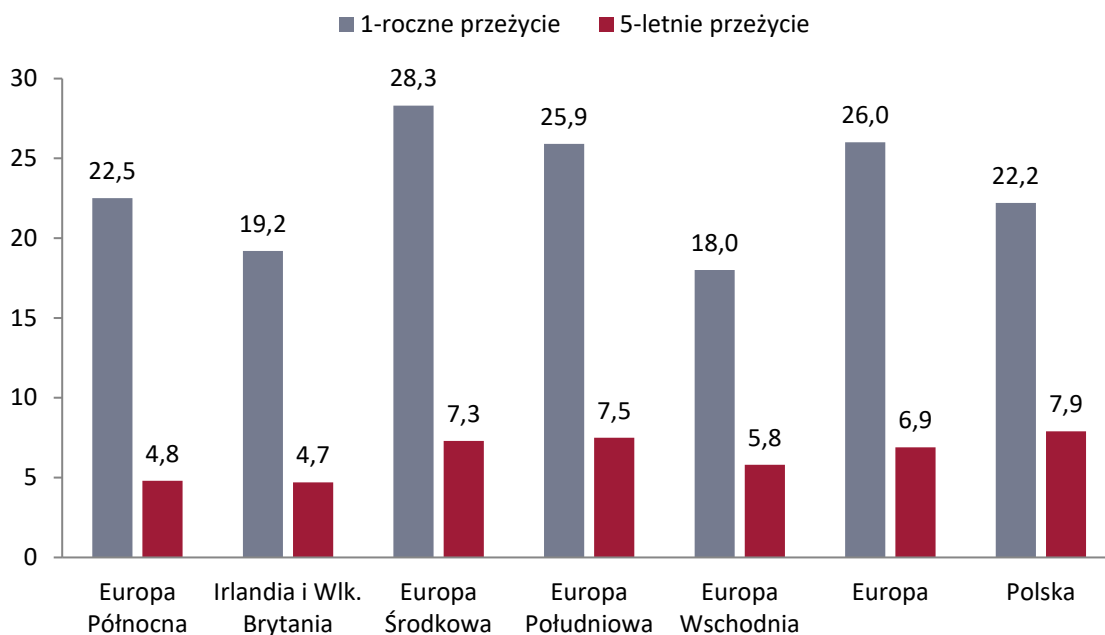


Wykres 2.
Przeżycie pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki na podstawie danych SEER z lat 2000-2015 [7]



Wykres 3.

Odsetek 1-roczych oraz 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem trzustki w latach 2000–2007 na podstawie wyników badania EUROCARE-5 w podziale na regiony Europy [22]



Europa Północna: Dania, Islandia, Szwecja, Finlandia, Norwegia; **Irlandia i Wlk. Brytania:** Anglia, Szkocja, Walia, Irlandia, Irlandia Północna; **Europa Środkowa:** Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Szwajcaria, Holandia; **Europa Wschodnia:** Bułgaria, Czechy, Estonia, Litwa, Łotwa, Polska, Słowacja; **Europa Południowa:** Włochy, Chorwacja, Malta, Portugalia, Hiszpania, Słowenia.

2.2.2. Dane polskie

Chorobowość

Zgodnie z danymi NFZ na nowotwory trzustki (kody ICD-10: C.25.0, C.25.1, C.25.2, C.25.3, C.25.7, C.25.8, C.25.9) w Polsce leczono 6800 osób w 2013 roku oraz 7113 osób w 2014 roku. Brak jest jednak szczegółowych danych odnośnie liczby pacjentów leczonych w poszczególnych stadiach choroby [23]. Z kolei wg danych GLOBOCAN, w 2020 roku w Polsce 5-letnie rozpowszechnienie raka trzustki wynosiło 4 458 [24].

Zapadalność

Zgodnie z najnowszymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2018 roku stwierdzono 3 837 zachorowań na raka trzustki (ICD-10: C25), a standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 4,4 na 100 tys. wśród kobiet i 5,6 na 100 tys. wśród mężczyzn (Tabela 1) [25]. Według danych KRN rak trzustki najczęściej diagnozowany jest u pacjentów pomiędzy 60. a 69. rokiem życia [25]. Analizując dane odnośnie epidemiologii raka trzustki zgromadzone w KRN należy mieć świadomość, że są one niekompletne, co potwierdza publikacja Więckowskiej z 2015 roku [26]. Zgodnie z danymi GLOBOCAN, rak trzustki w 2020 r. zajmował 14. pozycję wśród najczęściej rozpoznawanych nowotworów, a chorobę rozpoznano u 5 934 osób, wobec czego standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności wynosił 6,9 na 100 tys. (mężczyźni: 8,5 na 100 tys., kobiety: 5,6 na 100 tys.) [24]. Pacjenci w stadium

uogólnionym (z przerzutami) wg danych KRN i NFZ w 2012 roku stanowili 63–69% chorych z rozpoznany rakiem trzustki [26].

Umieralność

Szacuje się, że nowotwory złośliwe trzustki u mężczyzn i u kobiet stanowią odpowiednio 4,7% i 5,9% zgonów nowotworowych [27]. Według danych KRN w 2018 roku stwierdzono 5 004 zgonów z powodu nowotworu trzustki (2 526 kobiet oraz 2 478 mężczyzn). Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły 4,9 na 100 tys. u kobiet i 7,2 na 100 tys. u mężczyzn (Tabela 1) [25]. Według danych KRN w latach 2000-2005 przeżycie 5-letnie zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet nie przekraczało 10% (Tabela 2). [27] Nieco nowsze dane, pochodzące z badania EURO CARE-5 (lata 2000–2007), wskazują, że roczne przeżycie było na poziomie 22,2%, a 5-letnie na poziomie 7,9% (Wykres 3) [22]. Natomiast wg danych GLOBOCAN w Polsce w 2020 r. nowotwory trzustki były 5. najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów i z tego powodu zmarło 5 768 osoby, wobec czego standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności wynosił 6,7 na 100 tys. (mężczyźni: 8,1 na 100 tys. , kobiety: 5,5 na 100 tys.) [24].

Tabela 1.
Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe trzustki (ICD-10 C25) w Polsce w roku 2018 wg KRN [25]

Płeć	Liczba osób	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys.
Zachorowania w 2018 roku		
Kobiety	2 001	4,4
Mężczyźni	1 836	5,6
Ogółem	3 837	-
Zgony w 2018 roku		
Kobiety	2 526	4,9
Mężczyźni	2 478	7,2
Ogółem	5 004	-

Tabela 2.
Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów z nowotworem złośliwym trzustki według KRN [27]

Przeżycie	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2000–2002			
1-roczne przeżycie	23,1%	22,6%	22,9%
5-letnie przeżycie	8,9%	7,4%	8,2%
2003–2005			
1-roczne przeżycie	22,5%	22,9%	22,7%
5-letnie przeżycie	8,5%	9,1%	8,8%

2.2.3. Epidemiologia z perspektywy zdrowia publicznego

Gruczolakorak trzustki należy do grona chorób stanowiących istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego, ze względu na jego wysoką śmiertelność. Jednocześnie rak trzustki jest jedynym nowotworem, dla którego w ciągu ostatnich 40 lat nie obserwuje się poprawy przeżywalności pacjentów, a badania nad rakiem trzustki otrzymują mniej niż 2% wszystkich funduszy na badania nad rakiem w Europie [28]. Obecnie nowotwory trzustki są czwartą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Europie, a zgodnie z danymi organizacji pacjenckich oczekiwana długość życia chorych z przerzutami wynosi zwykle od 2–6 mies., co szacowane jest jako utrata 98% oczekiwanej długości życia [28, 29]. Tym samym rozpoznanie choroby równoznaczne jest dla pacjentów z wyrokiem śmierci. Jakość pozostałego pacjentom życia jest niska, przede wszystkim z powodu silnego bólu, dolegliwości ze strony układu pokarmowego, utraty apetytu i wagi oraz bezsenności [29]. Ponadto pacjentom towarzyszy poczucie bezradności i braku nadziei z powodu braku dostępnych skutecznych metod leczenia, co związane jest z współwystępowaniem depresji i zaburzeń lękowych. Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami w Szwecji umiarkowane lub ciężkie zaburzenia lękowe lub depresja występują u 42% chorych na raka trzustki, natomiast w Niemczech rozpowszechnienie tych zaburzeń jest 10-krotnie częstsze niż w populacji ogólnej [29].

Dostępne europejskie dane dotyczące kosztów związanych z rakiem trzustki pochodzą ze Szwecji (Tingstedt 2011) oraz Niemiec (Müller-Nordhorn 2005), nie odnaleziono natomiast takich danych dla Polski. Zgodnie z dostępnymi danymi miesięczne koszty bezpośrednie związane z leczeniem pacjenta z rakiem trzustki w Szwecji w 2009 r. wynosiły średnio 6 590 EUR, natomiast całkowite koszty dla jednego pacjenta w okresie pozostałego życia – 16 066 EUR (Tabela 3) [30]. Największy udział w kosztach bezpośrednich miały koszty związane z hospitalizacją, które stanowiły ok. 71% kosztów miesięcznych oraz 60% kosztów całkowitych (Wykres 4, Wykres 5). Wysokość miesięcznych kosztów pośrednich była uzależniona od stadium nowotworu – średni miesięczny koszt u pacjentów w stadium uogólnionym wynosił 10 154 EUR, natomiast w stadium resekcyjnym – 3 209 EUR (Wykres 4). Takiej zależności nie zaobserwowano w przypadku całkowitych kosztów bezpośrednich, co wynika ze znacznie krótszego przeżycia, a tym samym długości leczenia pacjentów w stadium uogólnionym (Wykres 5). Średnie całkowite koszty pośrednie wywołane chorobą w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na 83 109 EUR, przy czym należy zauważyć, iż u pacjentów w wieku przedemerytalnym (≤ 65 lat) były one znacznie wyższe i wynosiły średnio 287 420 EUR, z czego 60 770 EUR stanowiły koszty pośrednie krótkoterminowe (rzeczywista absencja chorobowa i prezenteizm), natomiast 287 0420 EUR utrata produktywności spowodowana przedwczesnym zgonem (Tabela 3). W Szwecji w 2009 roku koszty bezpośrednie i pośrednie łącznie związane z rakiem trzustki wyniosły 103 133 EUR w przeliczeniu na jednego pacjenta, natomiast koszty całkowite z tytułu raka trzustki mieściły się w przedziale 86–93 mln EUR [30].

W Niemczech w 2002 r. średnie miesięczne koszty bezpośrednie przypadające na jednego pacjenta wynosiły 3 653 EUR, natomiast koszty całkowite oszacowano na 28 164 EUR, w tym koszty hospitalizacji i rehabilitacji stanowiły 86% tej kwoty [31]. Koszty bezpośrednie i pośrednie łącznie

przypadające na jednego pacjenta z rakiem trzustki oszacowano na 31 375 EUR, przy czym w przeciwieństwie do danych szwedzkich w kwocie tej nie uwzględniono kosztów utraconej produktywności z powodu przedwczesnego zgonu. W populacji pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki średnie koszty bezpośrednie oraz koszty ogółem (łącznie bezpośrednie i pośrednie) dla jednego pacjenta były znacząco wyższe i wynosiły odpowiednio 36 767 EUR oraz 39 294 EUR [31].

Tabela 3.
Wysokość koszty bezpośrednich i pośrednich raka trzustki w Szwecji i Niemczech [30, 31]

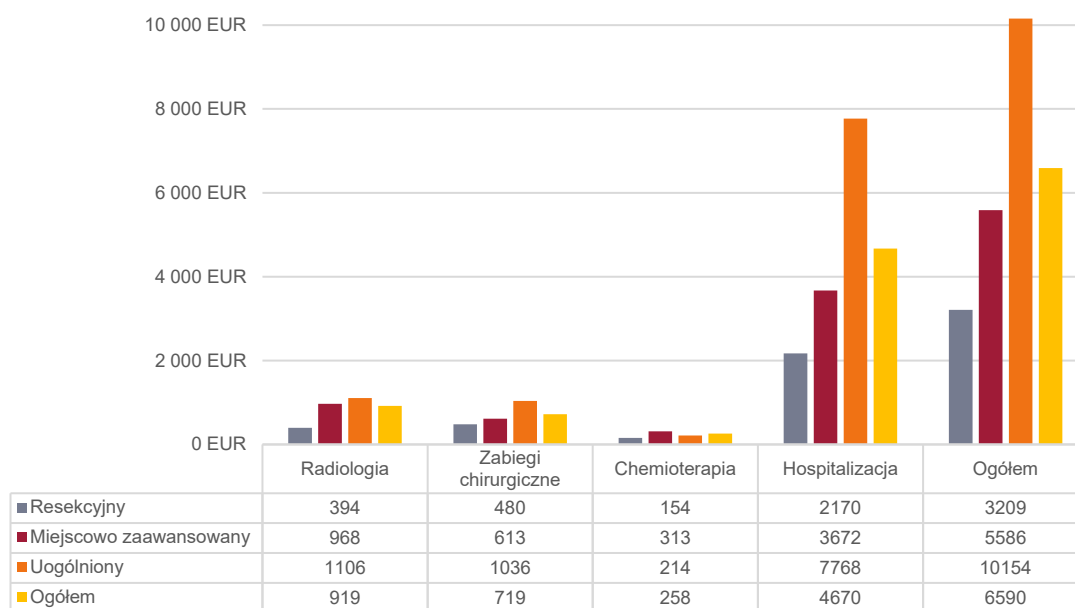
Kraj	Koszty bezpośrednie		Koszty pośrednie		Koszty ogółem
	Na mies.	Całkowite	Krótkoterminowe	Przedwczesny zgon	
Szwecja	6 590 EUR	16 066 EUR		83 109 EUR ^a	103 133 EUR
Niemcy	3 653 EUR	28 164 EUR ^b	3 210 EUR	-	31 375 EUR ^c

a) W populacji pacjentów ≤65 lat średnie koszty pośrednie oszacowano na 287 420 EUR, w tym 60 770 EUR stanowiły koszty krótkoterminowe a 226 430 EUR – koszty utraty produktywności spowodowane przedwczesnym zgonem.

b) U pacjentów bez przerzutów koszty te oszacowano na 23 304 EUR, natomiast u pacjentów z przerzutami – 36 767 EUR.

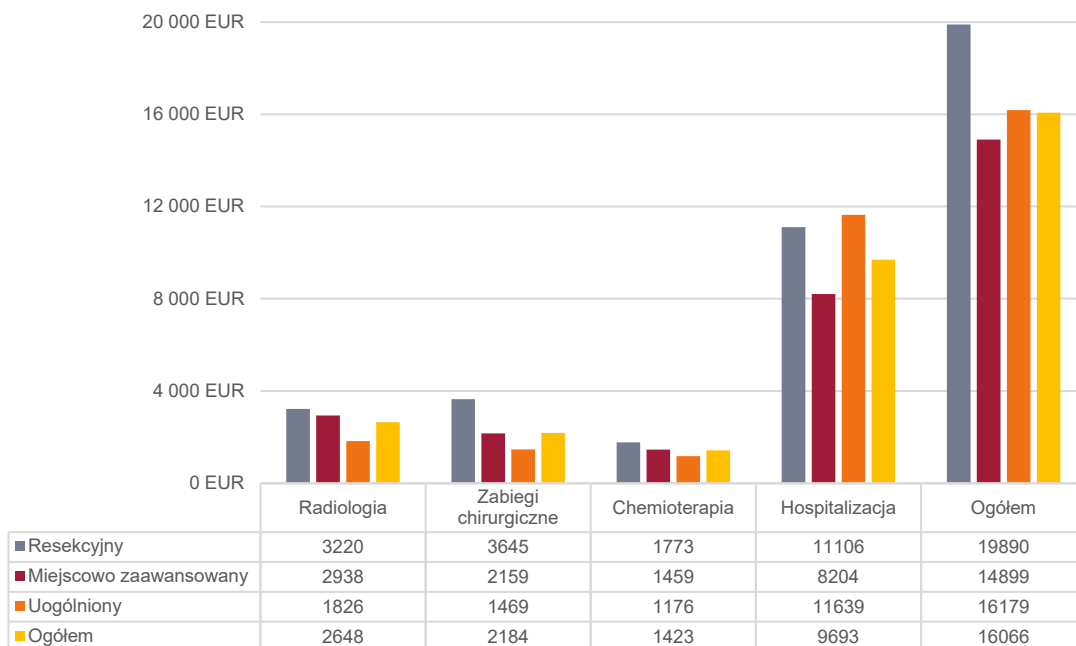
c) U pacjentów bez przerzutów koszty te oszacowano na 26 087 EUR, natomiast u pacjentów z przerzutami – 39 294 EUR.

Wykres 4.
Miesięczne koszty bezpośrednie przypadające na jednego pacjenta z rakiem trzustki w zależności od stadium zaawansowania nowotworu [30]



Wykres 5.

Łączne koszty bezpośrednie przypadające na jednego pacjenta z rakiem trzustki w okresie pozostałego życia w zależności od stadium zaawansowania nowotworu [30]



2.2.4. Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowana na potrzeby analiz HTA w pierwszym roku terapii produktem leczniczym Onivyde® pegylated liposomal w ramach proponowanego programu lekowego wyniesie: 780 pacjentów rocznie. Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zawarto w analizie wpływu na budżet, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu Onivyde® pegylated liposomal [32].

2.3. Etiologia

Etiologia nowotworu trzustki nie została w pełni poznana, wiadomo jednak, iż za rozwój choroby może być odpowiedzialnych wiele czynników. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka trzustki można podzielić na 3 kategorie: czynniki ogólne, czynniki genetyczne oraz czynniki środowiskowe. Samo stwierdzenie występowania czynnika bądź czynników ryzyka nie oznacza jednoznacznego zachorowania w przyszłości, tym niemniej na ile jest to możliwe czynniki te powinny być ograniczane, a osoby z podwyższonym ryzykiem poddawane częściej badaniom diagnostycznym. Poniżej przedstawiono najczęstsze czynniki ryzyka dotyczące raka trzustki w podziale na kategorie [19, 33].

Czynniki ogólne:

- **Wiek:** ryzyko zachorowania na raka trzustki wzrasta wraz z wiekiem. Przez pierwsze 40 lat ryzyko utrzymuje się na niskim poziomie, zaś po ukończeniu 50 roku życia ryzyko gwałtownie rośnie. Ponad 80% przypadków choroby dotyczy osób powyżej 55 roku życia [34].
- **Płeć:** choroba występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. Różnica ta jest jednak niewielka i na przestrzeni ostatnich lat ulega zmniejszeniu, najprawdopodobniej z uwagi na zmniejszającą się dysproporcję w częstości palenia papierosów wśród kobiet i mężczyzn [19].
- **Rasa/pochodzenie:** ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u osób rasy czarnej oraz w populacji aszkenazyjskiej [35].

Czynniki genetyczne:

Predyspozycje genetyczne są przyczyną ok. 5–10% przypadków zachorowań na raka trzustki. Najczęściej obserwuje się zespół tzw. „rodzinnego raka trzustki”, gdzie wśród członków rodziny na ten rodzaj nowotworu zachorowało przed 50 r.ż. przynajmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia. Równie duże ryzyko niesie ze sobą dziedziczne zapalenie trzustki. Inne genetyczne zespoły nowotworowe, w których członkowie rodziny mają zwiększoną predyspozycję do zachorowania na raka trzustki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4) [34].

Tabela 4.
Zespoły genetyczne predysponujące do powstania raka trzustki [19]

Zespół genetyczny	Mutacja	Ryzyko zachorowania na raka trzustki
rodzinny rak trzustki	BRCA2 (20%), PALB2, nieznane	do 50%
dziedziczne zapalenie trzustki	PRSS1	30–40%
zespół rodzinnego występowania znamion atypowych i czerniaka	TP16 (19bpdel)	do 17%
dziedziczny rak piersi i jajnika	BRCA1 i BRCA2	różne
zespół Peutz-Jeghersa	STK11/LKB1	36%
mukowiscydoza	CFTR	5%
rodzinna polipowatość jelita grubego	APC	bd
dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (zespół Lynch)	najczęściej MLH1 i MSH2	do 5%

Czynniki środowiskowe

- **Palenie tytoniu:** jeden z najlepiej poznanych i udowodnionych czynników ryzyka raka trzustki – odpowiada za ok. 25–29% przypadków zachorowań. Ryzyko wystąpienia nowotworu trzustki zwiększa się wraz z liczbą wypalanych papierosów oraz wzrostem czasu ekspozycji, dopiero po ok. 20 latach od zaprzestania palenia jego poziom spada do wartości obserwowanej u abstynentów [9, 35].
- **Otyłość:** ryzyko względne zależne od BMI (Body Mass Index) wynosi 1,13–1,45. Zwiększa się ono o 6% u mężczyzn, a o 12% u kobiet na każdy przyrost BMI o 5 kg/m². Przypuszcza się, że

w populacji amerykańskiej nawet 8% przypadków nowotworu trzustki może być spowodowana otyłością [9, 19].

- Dieta: wpływ diety na rozwój raka trzustki nie jest do końca poznany i udokumentowany. Wskazuje się jednak, iż dieta bogata w czerwone mięso i tłuszcz zwierzęcy, a uboga w warzywa, owoce i kwas foliowy sprzyja powstaniu raka trzustki. Nie ma jednoznacznych wyników dotyczących zależności pomiędzy rakiem trzustki a spożywaniem alkoholu w umiarkowanych ilościach, aczkolwiek nadmierne spożycie alkoholu może skutkować podwyższeniem ryzyka o ok. 40%. Nie potwierdzono również związku pomiędzy piciem kawy, a częstotliwością występowania raka trzustki [19, 35, 36].
- Cukrzyca: jest jednym z czynników predysponujących do rozwoju raka trzustki. Stwierdzono, że nieprawidłowy metabolizm glukozy i hiperinsulinemia w mikrośrodowisku komórek przewodowych trzustki może prowadzić do złośliwej transformacji komórek nabłonka gruczolowego w tym obszarze. Cukrzyca jest także często pierwszym, wczesnym objawem raka trzustki [9, 34].
- Przewlekłe zapalenie trzustki: zwiększa 15–25-krotnie ryzyko raka trzustki [34].
- Inne czynniki ryzyka: zakażenie *Helicobacter pylori*, HBV, HIV, ekspozycja na chemikalia i metale ciężkie m.in. azbest, pestycydy, benzen, chlorowęgłowodory [35, 36].

2.4. Patogeneza

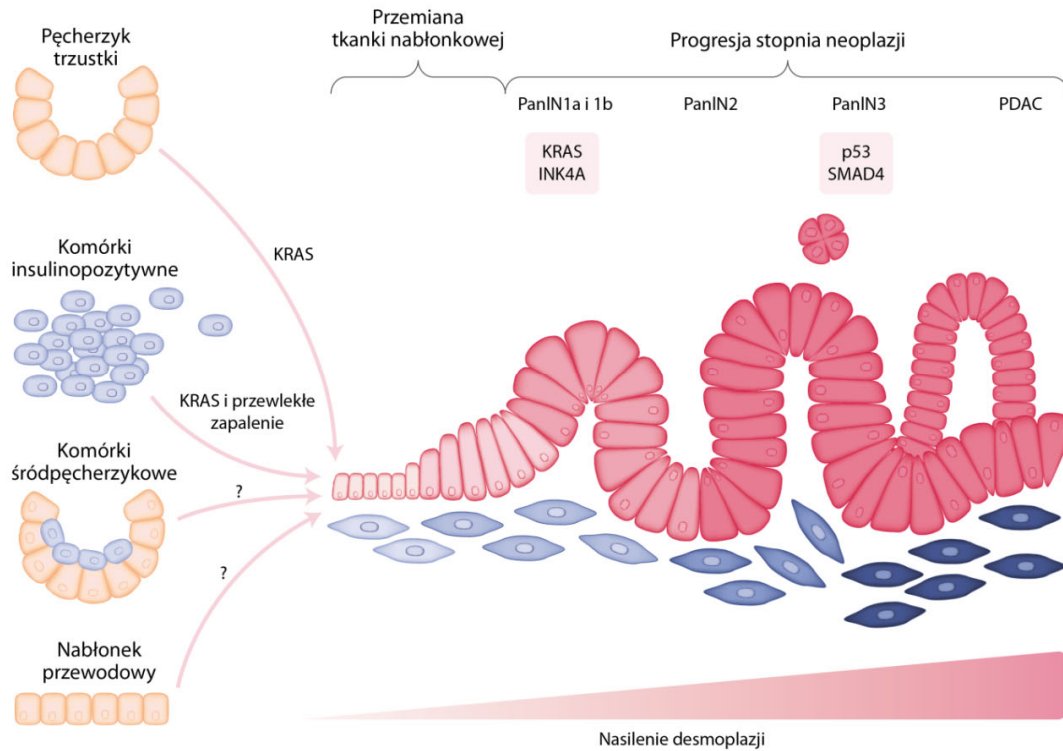
Patogeneza gruczolakoraka trzustki nie jest jeszcze do końca poznana. Podobnie jak inne nowotwory złośliwe, rak trzustki rozwija się na skutek nakładania się czynników środowiskowych i kumulacji szeregu mutacji genetycznych. Odzwierciedla się to w nieprawidłowościach związanych z trzema typami genów: onkogenów, genów supresorowych i genów mutatorowych. Ponad 85% przypadków gruczolakoraka trzustki wykazuje zwiększoną aktywację onkogenu K-ras już w początkowych stadiach raka. Dodatkowo inaktywacje genów supresorowych takich jak gen p16 (INK4A), p53, czy SMAD4 i nadekspresje czynników wzrostu (m.in. EGF, VEGF, FGF, IL) zaburzają stabilizację genetyczną i powodują zwiększoną proliferację komórkową. W konsekwencji nabłonek przewodowy rozwija się poprzez zmiany neoplastyczne takie jak śródnabłonkowa neoplazja trzustkowa, wewnątrzprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzowy, czy nowotwór śluzowaty torbieli do ostatecznej formy inwazyjnej nowotworu [37].

Najczęściej występującą zmianą prowadzącą do gruczolakoraka trzustki jest śródnabłonkowa neoplazja trzustkowa (PanIN). Jest to nieinwazyjna płaska lub brodawkowata neoplazja rozwijająca się z małych przewodów trzustkowych. Dzieli się ona na trzy formy (PanIN-1, PanIN-2, PanIN-3) o rosnącym ryzyku rozwoju raka inwazyjnego (Rysunek 1). Obserwowana progresja nasilenia zmian neoplastycznych jest wynikiem wielostopniowego procesu gromadzenia mutacji genetycznych. Dokładne ryzyko rozwoju gruczolakoraka z poszczególnych nieinwazyjnych zmian nie jest znane [38].

W patogenezie raka trzustki należy również zwrócić uwagę na bogatą łącznotkankową warstwę podścieliskową nowotworu, która wraz z nasiloną reakcją desmoplastyczną pośredniczy we wzroście

i inwazji raka. Z kolei ubogie unaczynienie guza utrudnia dostarczanie tlenu, czynników odżywczych i leków, co w konsekwencji znacząco obniża skuteczność leczenia standardowymi schematami chemioterapeutycznymi [39].

Rysunek 1. Rozwój gruczolaka trzustki poprzez progresję śród nabłonkowych neoplazji trzustkowych na podstawie pracy Morris 2010 [40]



2.5. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

W większości przypadków (80–90% chorych) rak trzustki wykrywany jest w stadium choroby zaawansowanej. Brak wczesnych objawów oraz mało charakterystyczne wyniki rutynowo wykonywanych badań są głównym powodem późnego rozpoznania. Obecnie nie ma również metod umożliwiających skuteczne badania przesiewowe – brak markerów nowotworowych swoistych dla raka trzustki. Poniżej opisano badania stosowane w diagnostyce nowotworu trzustki, w tym badania laboratoryjne, obrazowe i morfologiczne [9].

Badania laboratoryjne

W początkowym okresie choroby wyniki morfologii krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych są najczęściej prawidłowe lub mało charakterystyczne. W późniejszych stadiach zauważa się cholestazę, w tym hiperbilirubinemię sprzężoną oraz zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), niedokrwistość, hypoalbuminemię [9].

W rozpoznawaniu wznowy raka trzustki po resekcji lub jako wskaźnik zaawansowania choroby wykorzystuje się poziom markera CA 19-9. Przedoperacyjne stężenie CA 19-9 ≥ 500 j./ml może oznaczać gorsze rokowanie po resekcji. Marker ten ma jednak ograniczone znaczenie w zakresie diagnostyki nowotworu trzustki ze względu na fakt, iż jego stężenie podwyższone jest również w wielu innych chorobach przewodu pokarmowego [9, 11, 41].

Badania obrazowe

Wstępnym badaniem diagnostycznym wśród pacjentów jest często ultrasonografia jamy brzusznej (USG), głównie ze względu na swoją powszechną dostępność i niską cenę. Brak rozpoznania nowotworu trzustki nie wyklucza jednak jego obecności i konieczna jest dalsza diagnostyka. Obecnie podstawową metodą rozpoznania obrazowego raka trzustki jest tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej, często poszerzona o badanie miednicy i klatki piersiowej. Pozwala ona określić rodzaj guza i stopień jego zaawansowania w ok. 80% przypadków. Pomocniczo stosowana jest również ultrasonografia endoskopowa (EUS). Jest ona najdokładniejszą metodą obrazowania, posiadająca w porównaniu z innymi metodami jedną z najwyższych czułości (zwłaszcza w wykrywaniu guzów < 2 cm). Z powodu dużej wartości predykcyjnej wyniku ujemnego stosowana jest do rozstrzygania niejednoznacznych wyników innych badań. EUS pozwala również na ocenę zaawansowania, resekcyjności, a także potwierdzenie charakteru nowotworowego za pomocą biopsji igłowej. Innym wykorzystywanym w diagnostyce raka trzustki badaniem jest rezonans magnetyczny (MR) uzupełniany cholangiopankreatografią rezonansu magnetycznego (MRCP). Ze względu na znaczne ryzyko powikłań coraz rzadziej w celach diagnostycznych używana jest endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW). Stosuje się ją głównie w celu wykonania cholangioskopii, bądź zabiegu terapeutycznego. Najważniejsze informacje nt. metod obrazowych raka trzustki zebrano w tabeli poniżej (Tabela 5) [9].

Tabela 5.
Badania obrazowe w diagnostyce raka trzustki [9]

Badanie	Zastosowanie w diagnostyce raka trzustki	Czułość badania
USG	<ul style="list-style-type: none"> • stosowane jako badanie wstępne • wykrywanie i rozpoznawanie nowotworu • ocena operacyjności 	67–90%
TK	<ul style="list-style-type: none"> • podstawowa metoda wykrywania i rozpoznawania nowotworu • ocena zaawansowania choroby • wykrywanie naciekania przyległych struktur, obecności przerzutów • ocena odpowiedzi na leczenie 	92–97%
EUS	<ul style="list-style-type: none"> • wykrywanie guzów trzustki (zwłaszcza < 2 cm) • rozstrzygnięcie wątpliwości diagnostycznych przy niejednoznacznych wynikach innych badań (USG, TK, MR) • ocena miąższu gruczołu oraz pobliskich węzłów chłonnych i naczyń • ocena zaawansowania choroby • ocena resekcyjności guza • potwierdzenie nowotworowego charakteru guza za pomocą biopsji igłowej • badania przesiewowe 	93–100%

Badanie	Zastosowanie w diagnostyce raka trzustki	Czułość badania
ECPW	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzenie nowotworu, gdy nie można wykonać innego nieinwazyjnego badania lub gdy wyniki są niejednoznaczne • uzyskanie materiału biologicznego do badania mikroskopowego przed planowaną chemio- lub radioterapią • przedoperacyjna ocena dróg trzustkowych i/lub żółciowych 	bd
MR/MRCP	<ul style="list-style-type: none"> • głównie jako uzupełnienie TK (wykrywanie małych guzów niewidocznych w TK) • ocena dróg trzustkowych i/lub żółciowych • różnicowanie nowotworów • badania przesiewowe 	bd

Badanie morfologiczne

Badanie morfologiczne nie jest wymagane przed operacją resekcji trzustki dla nowotworów potencjalnie resekcyjnych i granicznie resekcyjnych, poza przypadkami, w których konieczne jest potwierdzenie diagnozy. Jest ono nieodzowne natomiast przed terapią neoadjuwantową jak również wśród pacjentów z nowotworem trzustki miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym oraz w stadium uogólnionym. Jeżeli wynik biopsji nie potwierdzi złośliwości nowotworu, zalecane jest powtórzenie badania przynajmniej jeden raz [36, 41].

Diagnostyka morfologiczna zazwyczaj przeprowadzana jest za pomocą biopsji cienkoigłowej podczas ultrasonografii endoskopowej (EUS). Metoda ta jest szczególnie zalecana w przypadkach potencjalnie resekcyjnych ze względu na większe bezpieczeństwo, dokładniejszy wynik i mniejsze ryzyko rozsiania nowotworu w przestrzeni otrzewnowej. Biopsja przezskórna w przypadkach potencjalnie resekcyjnych jest przeciwwskazana. W stadium uogólnionym choroby można wykonać przezskórną biopsję przerzutów w wątrobie [36, 41].

Ocena zaawansowania

Do rozpoznania raka trzustki w większości przypadków wystarczają wyniki TK, EUS i MR/MRCP. Na ich podstawie guza dzieli się pod kątem możliwości przeprowadzenia operacji na: resekcyjnego, granicznie resekcyjnego, nieresekcyjnego i uogólnionego (Rysunek 2). Badania histopatologiczne pomagają dodatkowo w określeniu stopnia zaawansowania choroby. W tym celu wykorzystuje się system oceny zaawansowania klinicznego nowotworu, oceniający rozmiar i zasięg guza pierwotnego, jego naciekanie oraz obecność przerzutów odległych (Tabela 6). Na podstawie uzyskanych parametrów określany jest jeden z kilku stopni zaawansowania raka (Tabela 7) [9, 19, 42].

Podjęcie decyzji terapeutycznych ułatwia nie tylko ocena stopnia zaawansowania choroby, lecz również ocena stanu ogólnego pacjentów. Służy ona nie tylko do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową, ale ma także duże znaczenie rokownicze. W praktyce najczęściej stosuje się dwie skale oceniające sprawność pacjentów z chorobą nowotworową – skalę ECOG (skala Zubroda) oraz skalę Karnofsky'ego (Tabela 8) [36, 42].

Rysunek 2.
Klasyfikacja kliniczna gruczolakoraka trzustki [36]

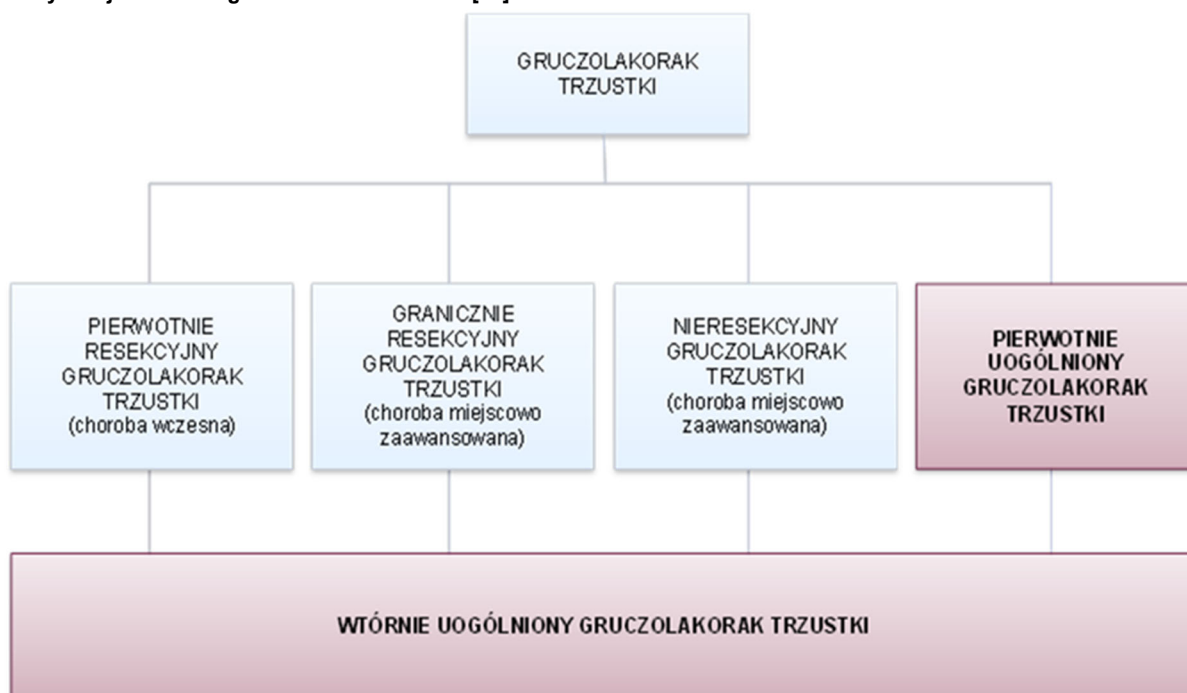


Tabela 6.
Klasyfikacja TNM raka trzustki – 2010 r. [43, 44]

Klasyfikacja TNM raka trzustki	
Guz pierwotny – cecha T	
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	rak nienaciekający (in situ)
T1	guz ograniczony do trzustki, o największym wymiarze ≤2 cm
T2	guz ograniczony do trzustki, o największym wymiarze >2 cm
T3	guz wykraczający poza trzustkę, ale nienaciekający pień trzewny ani tętnicę krezkową górną
T4	guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krezkową górną (nieresekcyjny guz pierwotny)
Zajęcie okolicznych węzłów – cecha N	
Nx	nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	obecne przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych
Przerzuty odległe – cecha M	
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	obecne przerzuty odległe

Tabela 7.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka trzustki [36, 43, 44]

	Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	nieinwazyjny guz (in situ)	Tis	N0	M0
IA	resekcyjny guz poniżej 2 cm średnicy	T1	N0	M0

Stopień zaawansowania		Cecha T	Cecha N	Cecha M
IB	resekcyjny guz powyżej 2 cm średnicy, w obu stopniach ograniczony tylko do trzustki	T2	N0	M0
IIA	resekcyjny guz z granicami przekraczającymi narząd	T3	N0	M0
IIB	resekcyjny guz naciekający regionalne węzły chłonne	T1	N1	M0
		T2	N1	M0
	granicznie resekcyjny guz przekraczający granice trzustki, zaczynający częściowo otaczać naczynia krwionośne znajdujące się w jej sąsiedztwie	T3	N1	M0
III	miejscowo zaawansowany lub nieresekcyjny guz otaczający ponad połowę obwodu głównych tętnic lub zajmujący żyły bez możliwości rekonstrukcji	T4	dowolne N	M0
IV	choroba uogólniona z przerzutami odległymi	dowolne T	dowolne N	M1

Tabela 8.
Skale oceniające sprawność pacjenta z chorobą nowotworową [45, 46]

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
0	prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń	100	stan prawidłowy, nieobecność dolegliwości i objawów choroby
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy	90	stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
		80	stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia	70	stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
		60	stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia	50	stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
		40	stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	stan poważnej niewydolności oraz obecność wskazań do hospitalizacji
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby	20	stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
5	zgon	0	zgon

2.6. Obraz kliniczny

W początkowym okresie choroba przebiega bezobjawowo. Pierwsze odczuwalne objawy są mało charakterystyczne i należą do nich: wzdęcia brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nudności, biegunki, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała. Bardziej charakterystyczne objawy pojawiają się, w zaawansowanym stadium choroby, gdy guz osiąga znaczne rozmiary. Do typowych objawów raka trzustki zalicza się:

- ból: występuje u ok. 80% chorych, najczęściej zlokalizowany jest w nadbrzuszu, czasami promieniuje do pleców, bądź jest wyłącznie tam odczuwany. Ból może być wynikiem zamknięcia przewodu trzustkowego, przewodu żółciowego wspólnego lub nacieczenia splotów nerwowych, a także miejscowego wzrostu nowotworu z przerzutami.
- żółtaczką: występuje u 50% chorych i u 80%, gdy rak zlokalizowany jest w głowie trzustki; Charakterystyczna dla raka trzustki jest żółtaczką bezbólowa z towarzyszącym świądem skóry, jednak zazwyczaj towarzyszą jej nasilone dolegliwości bólowe.
- zmniejszenie masy ciała: pojawia się u 90% chorych; będąca następstwem zmniejszenia apetytu oraz zaburzeń trawienia i wchłaniania. Gdy choroba jest zaawansowana obserwuje się zespół kacheksja-anoreksja.
- objaw Courvoisiera: obserwowany u <25% chorych – powiększony, wyczuwalny przez powłoki pęcherzyk żółciowy, przy współistniejącej bezbolesnej żółtaczce.
- cukrzyca lub nieprawidłowa tolerancja glukozy: obserwuje się u 20–60% chorych. Często pojawia się nagle, bez współistnienia otyłości czy obciążenia rodzinnego.
- ostre zapalenie trzustki: poprzedza rozpoznanie u 13% chorych, często stanowi pierwszą manifestację raka trzustki.
- zakrzepica żylna, zespół Trousseau (wędrujące zakrzepowe zapalenie żył), zatorowość płucna: charakterystyczne dla zespołu paranowotworowego (10%), spowodowane wydzielaniem przez guz szeregu czynników o charakterze prozakrzepowym.
- depresja, problemy ze snem: prawdopodobnie wtórne w wyniku utrzymujących się dolegliwości bólowych, dyskomfortu w jamie brzusznej, ogólnego osłabienia, utraty apetytu i zmniejszenia masy ciała.
- inne: powiększony węzeł Virchowa (lewy węzeł nadobojczykowy), krwawienie z przewodu pokarmowego, powiększenie śledziony, wymioty, niedrożność dwunastnicy, wyczerpanie [9, 19, 34].

2.7. Rokowanie

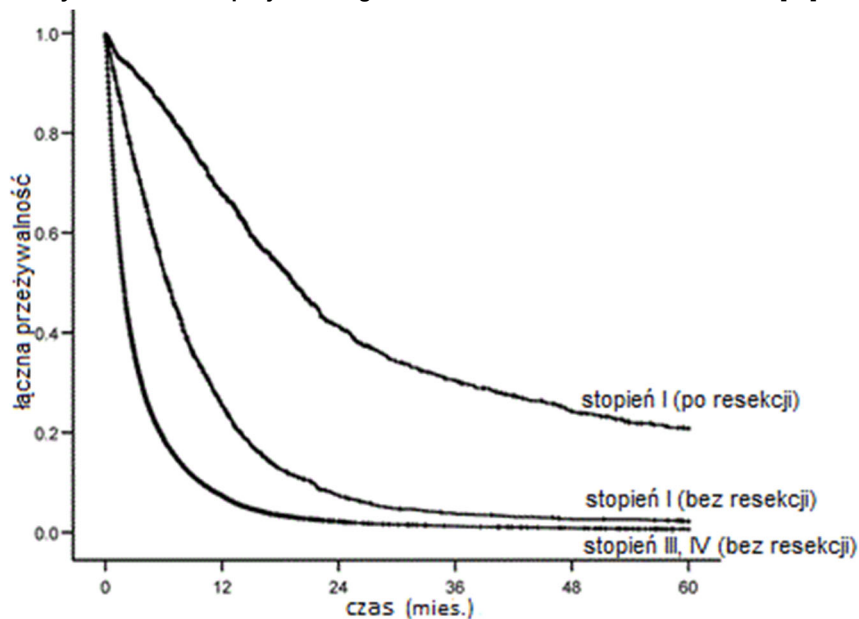
Nowotwór trzustki charakteryzuje się bardzo agresywnym i szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem się na okoliczne węzły chłonne i narządy. Rokowanie w chorobie nowotworowej trzustki zależy głównie od stadium zdiagnozowania choroby i możliwości przeprowadzenia resekcji, a także jej doszczętności. Poza tym, na rokowanie wpływ ma wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych, naciekanie naczyń i nerwów oraz poziom stężenia CA 19-9 [9, 47].

W przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem trzustki, niekwalifikujących się do resekcji, średni czas przeżycia wynosi 6–10 miesięcy dla choroby miejscowo zaawansowanej i ok. 3–6 miesięcy w przypadku choroby uogólnionej. Poniżej przedstawiono szczegółowe dane nt. przeżycia pacjentów z nowotworem trzustki (Tabela 9, Wykres 6) [9, 47].

Tabela 9.
Pięcioletnie przeżycie u pacjentów z nowotworem trzustki [48]

Stadium	pacjenci z rakiem trzustki ogółem	pacjenci po przebytej resekcji trzustki	pacjenci z chorobą nieresekcyjną
IA	13,6%	31,4%	3,8%
IB	11,7%	27,2%	3,4%
IIA	6,5%	15,7%	2,4%
IIB	5,1%	7,7%	2,0%
III	2,7%	6,8%	1,8%
IV	0,7%	2,8%	0,6%

Wykres 6.
Przeżywalność wśród pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w okresie 5 lat [49]



2.8. Leczenie

2.8.1. Rodzaje leczenia w raku trzustki

Rodzaj stosowanego leczenia w ramach terapii nowotworu trzustki zależy od stadium zaawansowania choroby i stopnia resekcyjności guza, a także od ogólnego stanu sprawności pacjenta i obecności objawów. W leczeniu nowotworu trzustki wykorzystuje się: leczenie przyczynowe, w tym leczenie chirurgiczne, chemioterapię, rzadziej radioterapię oraz leczenie objawowe [9, 47]. Poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne dedykowane poszczególnym stadium zaawansowania raka trzustki (Tabela 10).

Tabela 10.
Dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu raka trzustki w zależności od stopnia zaawansowania choroby [50]

Stadium zaawansowania	Klasyfikacja wg TNM	Leczenie
Pierwotnie resekcyjny	I-IIb	Leczenie chirurgiczne, a następnie chemioterapia/chemioradioterapia adjuwantowa
Granicznie resekcyjny	IIa-IIb	Chemioterapia/radioterapia neoadjuwantowa, a następnie leczenie operacyjne (gdy jest taka możliwość)
Nieresekcyjny, miejscowo zaawansowany	III	Paliatywna chemioterapia lub chemioradioterapia / leczenie objawowe
Uogólniony	IV	Paliatywna chemioterapia / leczenie objawowe

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest jedyną opcją terapeutyczną, dającą szansę na wyleczenie gruczolakoraka trzustki. Jednakże ze względu na późne rozpoznawanie nowotworu, operację można przeprowadzić u niewielkiej liczby pacjentów (teoretycznie u <20% chorych), którzy spełniają następujące kryteria resekcyjności nowotworu:

- brak przerzutów w wątrobie, otrzewnej, innych narządach oraz odległych węzłach chłonnych,
- brak nacieków guza na duże naczynia krwionośne (pień trzewny, tętnica wątrobową, tętnica kręzkowa górna, zwłaszcza na długim odcinku i powyżej 180° obwodu naczynia), jeśli nie ma możliwości wykonania bezpiecznej rekonstrukcji naczyniowej [9, 47].

Metoda zabiegu chirurgicznego uzależniona jest od lokalizacji i wielkości guza, a najczęściej stosowaną jest pankreatoduodenektomia metodą Whipple'a. Zaleca się, aby resekcje trzustki przeprowadzać w specjalistycznych ośrodkach, co pozwala poprawić rokowanie pacjentów po zabiegu. Szczegóły dotyczące poszczególnych zabiegów przedstawiono poniżej (Tabela 11) [34].

Tabela 11.
Metody leczenia chirurgicznego resekcyjnego raka trzustki w zależności od lokalizacji nowotworu [34]

Umiejscowienie guza	Metoda	Opis metody
głowa	pankreatoduodenektomia metodą Whipple'a	resekcja głowy trzustki z dwunastnicą, pęcherzykiem żółciowym, częścią przewodu żółciowego wspólnego, fragmentem żołądka z odźwiernikiem
	pankreatoduodenektomia metodą Traverso-Longmire'a	resekcja głowy trzustki wraz z powyższymi strukturami z oszczędzeniem odźwiernika
trzon/ogon	obwodowa pankreatektomia	resekcja zazwyczaj obejmuje również śledzionę
wielogniskowe	całkowita pankreatektomia	resekcja trzustki wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi

Leczenie systemowe (chemioterapia i radioterapia)

Rak trzustki należy do nowotworów nisko chemo- i radiowrażliwych. Mimo tego, leczenie chemioterapeutyczne (rzadziej radioterapeutyczne) stosuje się niemal na każdym etapie terapii. U pacjentów z resekcyjnym nowotworem trzustki chemioterapię stosuje się jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, przy czym głównie podaje się gemcytabinę lub schemat 5FU/LV. Z kolei

u pacjentów z granicznie resekcyjnym rakiem trzustki chemioterapię podaje się przed zabiegiem chirurgicznym, np. FOLFIRINOX, czasem także po zabiegu w przypadku, gdy guz okazał się resekcyjny [9, 47]. W stadium uogólnienia choroby podstawą leczenia jest chemioterapia o charakterze paliatywnym. Cechuje się ona ograniczoną skutecznością, nieznacznie wydłużając czas przeżycia pacjentów, nie zwiększa odsetka przeżyć wieloletnich, pozostaje jednak ona jedyną opcją terapeutyczną wykazującą wyższość nad leczeniem wyłącznie objawowym [51]. W ramach chemioterapii zwykle wykorzystywane są różne schematy terapeutyczne oparte o gemcytabinę lub 5-fluorouracyl (Tabela 12). Należy jednak zauważyć, iż w populacji docelowej, tj. u dorosłych pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie stosowanej w stadium uogólnienia choroby większość dostępnych schematów (np. FOLFIRI, FOLFIRINOX) należy uznać za opcje o nieudowodnionej skuteczności, a jedyną zarejestrowaną terapią o potwierdzonej skuteczności w tej grupie pacjentów jest wnioskowana interwencja, czyli schemat nal-IRI + 5FU/LV.

Tabela 12.
Przykładowe schematy chemioterapii stosowane w leczeniu gruczolaka trzustki [14, 47, 52]

Schemat leczenia	Dawkowanie
GEM	leczenie uzupełniające: 1000 mg/m ² iv wlew 30-minutowy w dniu 1., 8., 15.; 6 cykli co 28 dni
	leczenie systemowe: 1000 mg/m ² iv wlew 30-minutowy w dniu 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43.; po 2 tyg. kolejny cykl, w takiej samej dawce w dniu 1., 8., 15. co 28 dni
5FU/ LV	leczenie uzupełniające: leukoworyna (folinian wapnia) 20 mg/m ² iv wlew i 5-fluorouracyl 425 mg/m ² iv w dniu 1.–5.; 6 cykli co 28 dni
GEM + erlotynib	gemcytabina 1000 mg/m ² iv wlew 30-minutowy w dniu 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43.; po 2 tyg. kolejny cykl, w takiej samej dawce w dniu 1., 8., 15. co 28 dni; erlotynib 100 mg po na dobę w leczeniu ciągłym
FOLFIRINOX	oksaliplatyna 85 mg/m ² iv wlew 2 h w dniu 1.; irynotekan 180 mg/m ² iv w dniu 1.; leukoworyną (folinian wapnia) 400 mg/m ² iv w dniu 1.; 5-fluorouracyl 400 mg/m ² iv w dniu 1., następnie 2400 mg/m ² iv 46 h wlew ciągły, cykle co 14 dni
5FU + OXA	II linia: oksaliplatyna 85 mg/m ² w dniu 8. i 22., leukoworyną (folinian wapnia) 200 mg/m ² iv w dniu 1., 8., 15., 22.; 5-fluorouracyl 2000 mg/m ² iv wlew 24 h w dniu 1., 8., 15., 22., co 6 tygodni
FOLFIRI	irynotekan 70–180a mg/m ² leukoworyna (folinian wapnia) 400 mg/m ² ; 5-fluorouracyl 400–2400a mg/m ² w dniach zależnych od rodzaju schematu
5FU/ LV + nal-IRI	irynotekan liposomowy 70 mg/m ² iv wlew 90 min.; leukoworyna (folinian wapnia) 400 mg/m ² iv wlew 30 min.; 5-fluorouracyl 2400 mg/m ² iv w ciągu 46 h

a) Zależnie od schematu.

Terapie celowane

Dane dotyczące możliwości zastosowania terapii celowanych u pacjentów są mocno ograniczone. Dotychczasowe badania wskazują również na możliwość zastosowania terapii celowanych, takich jak pembrolizumab, entrektytib, larotrektytib czy olaparyb wyłącznie u wybranych pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki. Warunkiem zastosowania tych terapii jest jednak obecność specyficznych mutacji genetycznych [36, 53]. Obecnie żadna z powyższych opcji nie jest dostępna dla polskich pacjentów.

Leczenie objawowe

Celem leczenia objawowego jest poprawa jakości życia pacjentów, stąd powinno być ono prowadzone niezależnie od stadium zaawansowania choroby oraz niezależnie od obecności leczenia przyczynowego [47]. W ramach leczenia objawowego stosuje się:

- leczenie przeciwbólowe (leczenie opioidowe, neuroliza splotu trzewnego, radioterapia),
- leczenie żółtaczk mechanicznej (zespoleń omijające żółdkowo-jelitowe i żółciowo-jelitowe, endoskopowe protezowanie zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego wspólnego),
- leczenie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki,
- profilaktykę przeciwzakrzepową,
- leczenie cukrzycy,
- leczenie schorzeń współistniejących,
- wspomaganie prawidłowego odżywiania, celem spowolnienia utraty masy ciała [34, 51].

2.8.2. Postępy w leczeniu raka trzustki i otoczenie konkurencyjne dla nal-IRI

Pierwszym przełomem w leczeniu pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki okazała się monoterapia gemcytabiną, której skuteczność w porównaniu do schematu 5FU została potwierdzona randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym przez Burris i wsp. (mediana OS: 5,7 mies. vs 4,4 mies.). Próby kojarzenia gemcytabiny z innymi lekami (pochodne platyny lub kapecytabina) w większości przypadków okazały się nie wpływać na przeżycie pacjentów. Istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego odnotowano dopiero dla połączenia gemcytabiny z erlotynibem (mediana OS: 6,2 mies. vs gemcytabina:5,9 mies.), przy czym obserwowana różnica została uznana za nieistotną klinicznie [54]. Kolejnym istotnym przełomem w leczeniu uogólnionego raka trzustki stało się wprowadzenie do terapii schematu FOLFIRINOX, w przypadku którego wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów względem monoterapii gemcytabiną (mediana: 11,1 mies. vs 6,4 mies.), tym niemniej z uwagi na zwiększone ryzyko zdarzeń hematologicznych schemat ten może być stosowany jedynie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (dotyczy I linii leczenia). Od 2013 roku w ramach chemioterapii paliatywnej możliwe jest także połączenie gemcytabiny z nab-paklitakselem. Skojarzenie obu leków w porównaniu do monoterapii gemcytabiną spowodowało wydłużenie mediany przeżycia całkowitego z 6,7 mies. do 8,5 mies., jednak terapia okazała się bardziej toksyczna, w związku z czym dedykuje się ją pacjentom w dobrym stanie ogólnym. W ramach chemioterapii II linii stosuje się schematy oparte na 5-fluorouracylu lub na gemcytabinie, w zależności od wcześniejszej linii leczenia. U pacjentów uprzednio leczonych gemcytabiną zastosowanie znajdują opcje takie jak 5FU/LV oraz FOLFOX (wg różnych protokołów dawkowania), przy czym w randomizowanych próbach klinicznych dla powyższych opcji (CONKO-003, PANCREOX) uzyskiwano sprzeczne wyniki co do ich wpływu na przeżycie całkowite. W badaniu CONKO-003 odnotowano większe korzyści ze stosowania schematu FOLFOX nad 5FU/LV w odniesieniu mediany przeżycia całkowitego (5,9 mies. vs 3,3 mies., HR dla porównania FOLFOX vs 5FU/LV = 0,66 [0,48; 0,91], $p = 0,01$), podczas gdy w badaniu PANCREOX kierunek wnioskowania był odwrotny i obserwowano istotną statystycznie przewagę schematu 5FU/LV

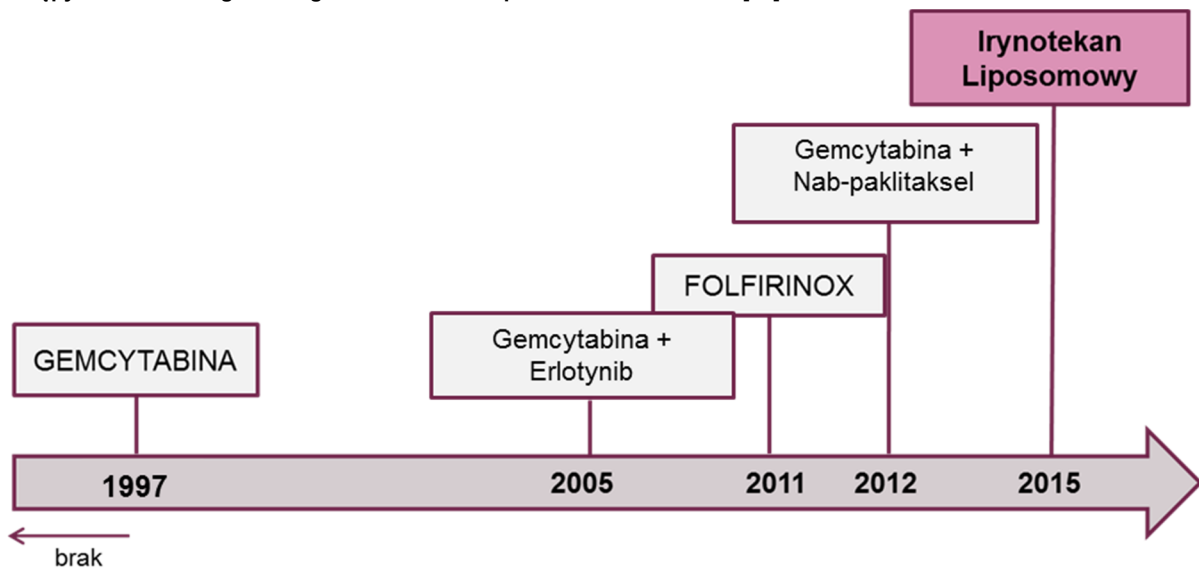
nad FOLFOX (9,9 mies. vs 6,1 mies., HR dla porównania FOLFOX vs 5FU/LV = 1,78 [1,08; 2,93], $p = 0,024$) [55, 56]. Ponadto dostępne są również schematy takie jak FOLFIRI oraz FOLFIRINOX, jednak należą one do grona opcji o nieudowodnionej skuteczności w \geq II linii leczenia ze względu na brak wiarygodnych badań randomizowanych [11]. Dodatkowo należy również zauważyć, iż oksaliplatyna, wchodząca w skład schematów FOLFOX i FOLFIRINOX, nie posiada wskazania rejestracyjnego do stosowania w nowotworach trzustki.

Na tle powyższych schematów szczególne nadzieje budzi niedawno zarejestrowany liposomowy irynotekan (produkt leczniczy Onivyde® pegylated liposomal) stosowany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem oraz leukoworyną (folinianem wapnia) u pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (Rysunek 3) [14, 52]. Preparat ten został stworzony z intencją zwiększania aktywności terapii przeciwnowotworowej dzięki wyższej retencji leku w guzie, a zarazem w celu obniżenia toksyczności w porównaniu z tradycyjnym (nieliposomowym) irynotekaniem [57]. Wyniki głównego, randomizowanego badania klinicznego (NAPOLI-1) wskazują na istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego pacjentów względem terapii 5FU/LV. W ramach przeprowadzonej analizy *per protocol* stwierdzono, że przeżycie całkowite pacjentów poddanych terapii użyciem produktu Onivyde® uległo wydłużeniu o blisko 4 mies. (8,9 vs 5,1 mies.) [13].

Analiza otoczenia konkurencyjnego dla wnioskowanego preparatu na podstawie danych zgromadzonych w rejestrze badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*) wskazuje na brak skutecznej alternatywy względem nal-IRI + 5FU/LV u pacjentów po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie (szczegóły przedstawiono w Aneksie, Rozdz. A.2). Na 111 przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych dla 99 różnych substancji terapeutycznych, stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej, w których teoretycznie mogli uczestniczyć pacjenci w stadium uogólnionym po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie, rejestrację w raku trzustki uzyskało zaledwie 7 cząsteczek. Należą do nich: 5-fluorouracyl, erlotynib, ewerolimus, mitomycyna C, nab-paklitaksel, olaparyb oraz sunitynib, przy czym spośród nich tylko dwie (5-fluorouracyl oraz mitomycynę C) można zastosować w analizowanej populacji, zgodnie z ich ogólnym wskazaniem rejestracyjnym obejmującym raka trzustki. Należy jednak zauważyć, iż mitomycyna C nie jest obecnie zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej (Rozdz. 3) Pozostałe ww. substancje zostały dopuszczone do obrotu we wskazaniach wykluczających analizowaną populację, ze względu na niezgodny typ histologiczny (sunitynib, ewerolimus) lub aspekty związane z uprzednim leczeniem (nab-paklitaksel, erlotynib, olaparyb). Co więcej, żadna z dotychczas przebadanych substancji nie ubiegała i nie ubiega się aktualnie o rejestrację we wskazaniu analogicznym do nal-IRI. Podobnie żadna z agencji nie oceniała zasadności finansowania jakiegokolwiek terapii we wskazaniu analogicznym do nal-IRI.

Tym samym, pomimo wielu przeprowadzonych prób klinicznych na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, mających na celu opracowanie skutecznej i bezpiecznej terapii uogólnionego raka trzustki, terapia nal-IRI+5FU/LV jest jedyną, która została zarejestrowana do leczenia pacjentów w stadium uogólnionym po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie.

Rysunek 3.
Postępy w leczeniu uogólnionego raka trzustki na podstawie Sesiuk 2017 [18]



2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

W celu oceny terapii stosowanych w leczeniu nowotworów pod kątem skuteczności wykorzystuje się różne punkty końcowe. Pozwalają one na analizę klinicznych korzyści terapii takich jak wydłużenie życia, czy poprawa jego jakości. W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe związane z czasem wg kryteriów Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (Tabela 13) [58].

Tabela 13.
Kryteria oceny skuteczność terapii onkologicznych wg FDA i RECIST [58, 59]

Punkt końcowy	Szczegóły
Punkty końcowe związane z czasem	
OS - Przeżycie całkowite pacjenta (Overall survival)	• czas od randomizacji do zgonu pacjenta
PFS - Przeżycie wolne od progresji choroby (Progression free survival)	• czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta
TTP - Czas do wystąpienia progresji (Time to progression)	• czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby
TTR - czas do uzyskania odpowiedzi (Time to response)	• czas od momentu randomizacji do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie
DOR - czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (Duration of response)	• czas mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby

Punkt końcowy	Szczegóły
Punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie	
CR - Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • zanik wszystkich mierzalnych zmian nowotworowych • redukcja wymiaru krótkiego węzłów chłonnych <10 mm • zanik wszystkich niemierzalnych zmian nowotworowych i normalizacja poziomu markerów nowotworowych • brak nowych zmian nowotworowych
PR - Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja sumy wymiarów mierzalnych zmian nowotworowych o minimum 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym lub zanik wszystkich mierzalnych zmian nowotworowych • wystąpienie przynajmniej jednej niemierzalnej zmiany nowotworowej i/lub podwyższenie poziomu markerów nowotworowych • brak nowych zmian nowotworowych
SD - Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana sumy wymiarów mierzalnych zmian nowotworowych niespełniająca kryteriów PR i PD • wystąpienie przynajmniej jednej niemierzalnej zmiany nowotworowej i/lub podwyższenie poziomu markerów nowotworowych • brak nowych zmian nowotworowych
PD - Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • wzrost sumy wymiarów zmian mierzalnych o co najmniej 20% w porównaniu z najmniejszą zaobserwowaną wartością; absolutny wzrost o 5 mm • jednoznaczna progresja istniejących już niemierzalnych zmian nowotworowych • wystąpienie przynajmniej jednej nowej zmiany nowotworowej • (wystąpienie jednego z powyższych kryteriów pozwala na potwierdzenie PD)
ORR - Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Overall/Objective response rate</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • suma wystąpienia całkowitych i częściowych odpowiedzi: CR + PR
MRD - Choroba resztkowa (<i>Minimal residual disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie małej liczby przetrwałych komórek nowotworowych niewystarczającej do wywołania objawów klinicznych, ale umożliwiającej nawrót choroby nowotworowej (wykrywana tylko za pomocą czułych metod diagnostycznych)

W ocenie bezpieczeństwa terapii analizuje się następujące punkty końcowe:

- AE – zdarzenie niepożądane (*adverse event*) – każde zdarzenie niepożądane natury medycznej, które zostanie uznane przez lekarza jako ważne
- SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (*serious adverse event*) – każde zdarzenie niepożądane natury medycznej, w wyniku którego następuje zgon, zagrożenie życia, pojawienie się wady wrodzonej, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, hospitalizacja bądź przedłużenie dotychczasowej [60].

W głównym badaniu klinicznym dla produktu Onivyde® pegylated liposomal – NAPOLI-1 zastosowano kryteria CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – wersja 4.0 [12].

3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie, przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 15 dokumentów z lat 2001–2020, zawierających zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka trzustki, w tym jedno odnoszące się wyłącznie do leczenia postaci uogólnionej gruczolaka trzustki (ASCO 2016–2020) (Tabela 14). Z uwagi na przedmiot analizy klinicznej, w niniejszym rozdziale skupiono się głównie na opcjach terapeutycznych dedykowanych uogólnionej postaci raka trzustki, a w sposób skrótowy i poglądowy przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania w pozostałych stadiach zaawansowania choroby.

Tabela 14.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w raku trzustki

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
Grupa polskich ekspertów (Woźniak, Kraj, Jędrzejczak)	Standardy leczenia raka trzustki	2016	[11]
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku trzustki i brodawki Vatera	2013/2015	[47]
PKT (Polski Klub Trzuskowy)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku trzustki	2019	[61]
Wytyczne zagraniczne			
AHS (Alberta Health Services)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w gruczolaku trzustki	2020	[62]
ASCO (American Society of Clinical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w uogólnionym raku trzustki	2016–2020	[53, 63, 64]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku trzustki	2015–2019	[41, 65, 66]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku trzustki	2021	[36]
NICE (National Institute for Clinical Excellence)	Zalecenia dotyczące stosowania GEM w leczeniu raka trzustki	2001	[67]
	Zalecenia dotyczące stosowania GEM + nabPTX w leczeniu pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki wcześniej nieleczonych	2015	[68]
	Zalecenia dotyczące stosowania nal-IRI w leczeniu raka trzustki	2017	[69]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku trzustki	2018	[70]

Najważniejszym czynnikiem decydującym o wyborze leczenia jest stopień zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji TNM, w tym zwłaszcza stopień jego resekcyjności. Do oceny stopnia zaawansowania zwykle zaleca się przeprowadzenie badań obrazowych, takich jak ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, czasem także badań dodatkowych takich jak: biopsja

cienkoigłowa, laparoscopia diagnostyczna czy oznaczenie markerów nowotworowych [36, 41, 47]. Wybór odpowiedniego rodzaju leczenia powinien także zostać poprzedzony oceną stanu ogólnego chorego wg klasyfikacji ECOG lub skali Karnofsky'ego. Jednocześnie zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zwracają uwagę, że w leczeniu raka trzustki niezwykle istotne jest wielospecjalistyczne podejście, obejmujące nie tylko leczenie przyczynowe, ale również leczenie objawowe polegające na eliminacji lub łagodzeniu niekorzystnych objawów towarzyszących chorobie (leczenie bólu, terapia żywieniowa, suplementacja enzymów trzustkowych, leczenie cukrzycy, profilaktyka przeciwzakrzepowa, leczenie innych schorzeń współistniejących) [11, 36, 47, 62].

Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionych wytycznych cel leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby. W przypadku pacjentów z resekcyjnym rakiem trzustki celem terapii jest wyleczenie i opóźnienie/zapobieganie wystąpienia nawrotu choroby oraz poprawa jakości życia pacjentów. Dla pacjentów w nieresekcyjnym stadium choroby celem terapeutycznym jest zachowanie lub poprawa jakości życia pacjentów, polegająca na kontrolowaniu lub opóźnieniu wystąpienia objawów związanych z nowotworem oraz o ile to możliwe, wydłużenie czasu przeżycia pacjentów (AHS 2020) [62].

3.1. Postępowanie w nieuogólnionym raku trzustki

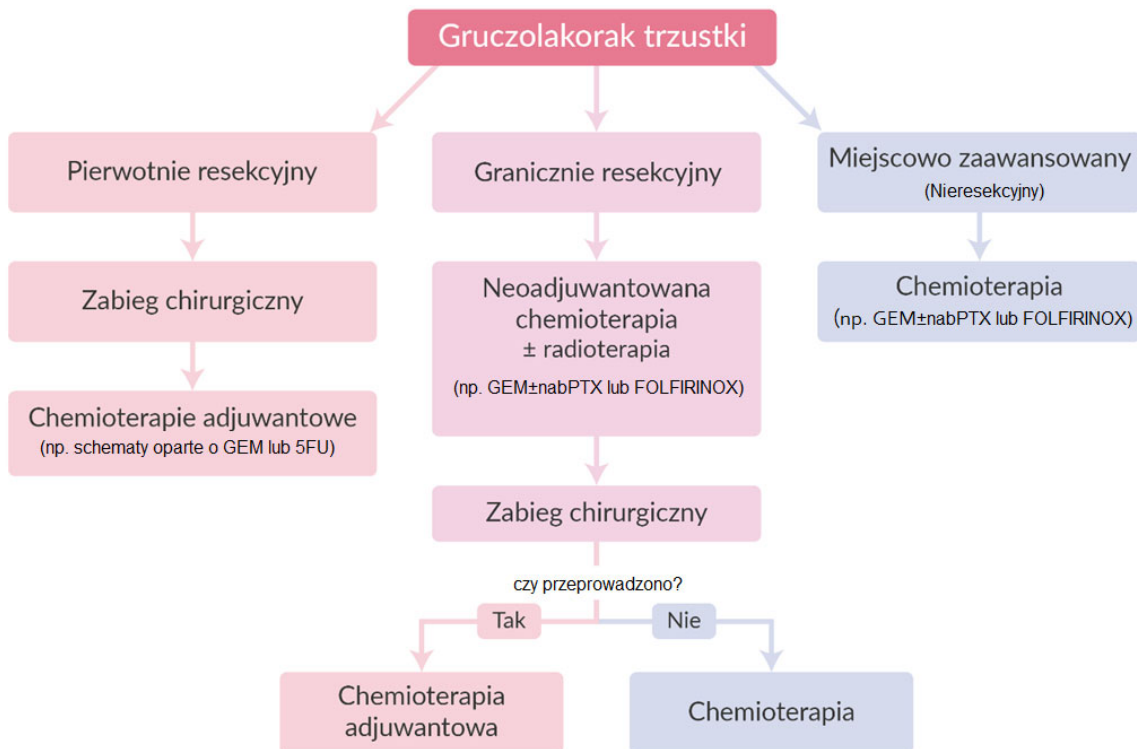
Rak trzustki resekcyjny / granicznie resekcyjny

Zgodnie z wytycznymi standardowym postępowaniem w leczeniu resekcyjnego raka trzustki jest zabieg operacyjny. Ze względu na częste występowanie nawrotów choroby wszystkie wytyczne zalecają stosowanie chemioterapii adjuwantowej [11, 36, 41, 47, 62, 70]. W ramach chemioterapii wytyczne rekomendują gemcytabinę, 5FU/LV lub rzadziej terapię opartą na kapecytabinie. [11, 36, 41, 47, 62, 70]. W przypadku nowotworu o ograniczonej resekcyjności wytyczne zalecają zastosowanie leczenia neoadjuwantowego w postaci chemio- lub chemioradioterapii, przygotowującego do leczenia chirurgicznego. Przed zabiegiem stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub skojarzeniu z nabPTX albo schemat FOLFIRINOX. Po zabiegu również zalecane jest zastosowanie chemioterapii [36, 41].

Rak trzustki nieresekcyjny (miejscowo zaawansowany)

W ramach leczenia miejscowo zaawansowanego raka trzustki możliwe jest stosowanie chemio- i/lub chemioradioterapii. Większość wytycznych standardowo rekomenduje stosowanie gemcytabiny [11, 41, 62]. Ponadto u pacjentów w dobrym stanie zdrowia możliwe jest również zastosowanie schematu FOLFIRINOX lub GEM +nabPTX (AHS 2020) oraz chemioradioterapii w połączeniu z kapecytabiną (ESMO 2015) [41, 62]. U pacjentów w złym stanie zdrowia rekomendowane jest leczenie wyłącznie objawowe (ESMO 2015, polskie wytyczne 2015/2016, NCCN 2021) lub chemioterapia oparta o jeden lek cytotoksyczny, taki jak gemcytabina lub 5-fluorouracyl (NCCN 2021). [11, 36, 41]

Rysunek 4.
Poglądowy algorytm postępowania w nieuogólnionym raku trzustki na podstawie wytycznych praktyki klinicznej



3.2. Postępowanie w uogólnionym raku trzustki

Wytyczne polskie

Według polskich wytycznych leczenie uogólnionego raka trzustki ma charakter paliatywny. Jedynie u części chorych, w dobrym stanie ogólnym możliwe jest zastosowanie intensywnej, wielolekowej chemioterapii. Zgodnie z wytycznymi w I linii leczenia a u osób w bardzo dobrym i dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób towarzyszących możliwe jest zastosowanie schematu chemioterapii wg protokołu FOLFIRINOX lub GEM + nabPTX [11, 47, 61]. Ponadto zgodnie z najnowszymi wytycznymi PKT 2019 u pacjentów w dobrym stanie ogólnym można również rozważyć podanie GEM w terapii skojarzonej z innymi związkami (erlotynib, kapecytabina, cisplatyna) lub w monoterapii, kapecytabiny lub 5-fluorouracylu. Dla pacjentów w gorszym stanie ogólnym, jedyną opcją terapeutyczną jest monoterapia gemcytabiną lub leczenie objawowe [11, 47, 61].

Zgodnie z wytycznymi stosowanie chemioterapii w II linii nie może być uznane za standard, tym niemniej zalecane jest jej rozważenie u chorych w dobrym stanie sprawności [11, 47]. Rodzaj chemioterapii II linii uzależniony jest od rodzaju leczenia stosowanego w I linii. W przypadku wcześniejszego leczenia schematami opartymi o GEM, zalecane jest podawanie schematów zawierających fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina) i na odwrót [11, 47, 61]. W przypadku II linii leczenia po GEM + nabPTX

preferowaną opcją terapeutyczną przez najnowsze wytyczne PKT 2019, jest **nal-IRI + 5FU/LV** [61]. Inne polskie wytyczne nie wskazują na możliwość stosowania ww. terapii, co wynika z faktu, iż były one opublikowane przed rejestracją liposomowego irynotekanu w Europie. Brak jest polskich zaleceń dla \geq III linii leczenia.

Niezależnie od stanu ogólnego pacjenta oraz obecności lub braku leczenia przyczynowego wytyczne zalecają leczenie objawowe [11, 47, 61].

Wytyczne zagraniczne

W ramach I linii leczenia u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ECOG = 0–1) bez istotnych obciążeń (np. wiek, \uparrow stężenie bilirubiny, obecność chorób współistniejących) wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie terapii według schematu FOLFIRINOX lub GEM + nabPTX [36, 41, 62, 64, 70]. Dodatkowo wytyczne NCCN 2021 wymieniają szerszy wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych opartych o fluoropirymidynę lub gemcytabinę [36]. Z kolei u pacjentów w gorszym stanie ogólnym (ECOG = 2 lub w stanie uniemożliwiającym stosowanie agresywnej chemioterapii) większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca gemcytabinę w monoterapii, a niektóre wytyczne dopuszczają możliwość stosowania gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną lub erlotynibem (ASCO 2016–2020) lub stosowanie monoterapii kapecytabiną czy 5-fluorouracylem (NCCN 2021) [36, 41, 62, 64]. U pacjentów w złym stanie ogólnym (ECOG \geq 3) lub z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz bardzo krótkim spodziewanym czasem przeżycia wytyczne nie zalecają stosowania leczenia cytostatycznego – rekomendowaną terapią jest leczenie objawowe [41]. Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne ASCO 2016–2020, które u pacjentów w złym stanie ogólnym dopuszczają stosowanie leczenia przyczynowego w indywidualnie rozpatrywanych przypadkach [53, 63, 64].

Stosowanie leczenia II linii powinno zostać rozważone na podstawie oceny stosunku ryzyka/korzyści. (ESMO 2015) [41]. Po niepowodzeniu I linii leczenia u pacjentów w dobrym stanie ogólnym część wytycznych zaleca rozważenie kolejnej linii terapii, a jej rodzaj uzależniony powinien być od rodzaju wcześniejszego leczenia. Po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie wytyczne zalecają stosowanie schematów opartych głównie o fluoropirymidynę, tj.: **nal-IRI + 5FU/ LV (opcja preferowana)** oraz schematu FOLFOX (niezależnie od protokołu dawkowania). Należy jednak zauważyć, iż w dotychczas opublikowanych badaniach klinicznych dla tego schematu (CONKO-003, PANCROX) uzyskiwano sprzeczne rezultaty dla przeżycia pacjentów [66]. Pojedyncze wytyczne (głównie amerykańskie) zalecają także inne schematy w tym FOLFIRI i FOLFIRINOX, ale bez umocowania swoich zaleceń w wiarygodnych doniesieniach naukowych, tj. w badaniach RCT przeprowadzonych na homogennej populacji pacjentów (opcje o niepotwierdzonej skuteczności klinicznej). Dodatkowo wytyczne NCCN 2021 wśród dostępnych opcji wymieniają CPE \pm OXA, CPE, ciągły wlew 5-FU [36]. Z kolei w przypadku nieskuteczności leczenia opartego na fluoropirymidynie wytyczne rekomendują zastosowanie schematów leczenia opartych o gemcytabinę (szczegóły Tabela 15). Z kolei wg wytycznych NCCN 2021 u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii, rekomenduje się zastosowanie leczenia **nal-IRI + 5FU/ LV** (ECOG 0–2), o ile na wcześniejszym etapie nie stosowano irynotekanu [36]. Ponadto najnowsze wytyczne amerykańskie

(ASCO 2020, NCCN 2021) wskazują na możliwość zastosowania w II linii u wybranych pacjentów terapii celowanych, tj. pembrolizumabu u pacjentów z potwierdzoną obecnością biomarkera wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H, *microsatellite instability-high*) lub niezgodności deficytu naprawczego (dMMR, *mismatch repair deficient*), entrektyny lub larotrektyny u pacjentów, u których stwierdzono fuzję genów NTRK oraz olaparybu, u pacjentów z mutacjami genu BRCA1 lub BRCA2, którzy w I linii otrzymali leczenie związkami platyny i nie wykazywali oznak progresji choroby przez co najmniej 16 tyg. [36, 53].

W większości wytycznych nie zaproponowano leczenia pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki powyżej II linii. W wytycznych ASCO 2016–2020 zamieszczono jedynie informację o braku opcji terapeutycznych, które mogłyby zostać zarekomendowane w tej grupie pacjentów. Wytyczne ASCO 2016–2020 rekomendują udział takich pacjentów w badaniach klinicznych oraz stosowanie u nich leczenia objawowego. Z kolei w wytycznych NCCN 2021 stwierdzono, iż udział w badaniach klinicznych jest najlepszą możliwą opcją terapeutyczną dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu i linii leczenia [36, 53, 64].

Ponadto niezależnie od stanu ogólnego pacjenta oraz obecności przerzutów lub leczenia przyczynowego wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie leczenia objawowego [36, 41, 53, 62–64].

Tabela 15.
Zalecane schematy leczenia pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki według odnalezionych wytycznych

Wytyczne	Stan ogólny	Zalecane schematy leczenia w stadium uogólnienia	
		I linia leczenia	II linia leczenia
Grupa Ekspertów 2016	dobry	Standardowo: GEM Bardzo dobry stan ogólny i brak chorób: FOLFIRINOX Można rozważyć zastosowanie GEM + nabPTX	GEM (I linia) → FOLFOX4 ^a FOLFIRINOX (I linia) → GEM
	zły	Leczenie objawowe	-
P TOK 2013/2015	dobry	Standardowo: GEM Do rozważenia: GEM + ERL Bardzo dobry lub dobry stan ogólny: FOLFIRINOX	Bardzo dobry lub dobry stan ogólny, odpowiedź i brak toksyczności leczenia I linii): GEM (I linia) → 5FU + OXA ^b FOLFIRINOX (I linia) → GEM
PKT 2019	dobry	Dobry stan ogólny i brak chorób: FOLFIRINOX, GEM + nabPTX Można rozważyć zastosowanie GEM + ERL, GEM + CPE, GEM + cisplatyna, GEM, CPE, 5-FU/LV	GEM (I linia) → schematy oparte o 5FU/LV, CPE 5-FU, CPE, leczenie podtrzymujące (I linia) → schematy oparte o GEM GEM + nabPTX (I linia) → <u>nal-IRI + 5-FU/LV</u>
	zły	GEM Leczenie podtrzymujące	
AHS 2020	ECOG 0-1	Wiek ≤75 lat i bilirubina (-): FOLFIRINOX	GEM (I linia) → <u>nal-IRI + 5FU/LV</u> lub FOLFIRI (jeżeli nal-IRI niedostępny) lub OFF
	dobry	GEM + nabPTX	FOLFIRINOX (I linia) → GEM+nabPTX
	ECOG ≤2	GEM	GEM (I linia) → monoterapią fluoropirymidyną
ASCO 2018–2020	ECOG 0-1	Brak dodatkowych dolegliwości^c: FOLFIRINOX Nieznaczne dolegliwości^d: GEM + nabPTX	Nieznaczne dolegliwości^c: FOLFIRINOX (I linia) → GEM + nabPTX GEM (I linia) → <u>nal-IRI + 5FU/LV^e</u> (opcja preferowana) lub FOLFIRI (jeżeli nal-IRI niedostępny)

Wytyczne	Stan ogólny	Zalecane schematy leczenia w stadium uogólnienia	
		I linia leczenia	II linia leczenia
			GEM + nabPTX (I linia) → FOLFOX (jeżeli <u>nal-IRI</u> niedostępny)
	ECOG 2 ^f	GEM lub GEM + CPE lub GEM + ERL	GEM lub 5FU lub GEM+nabPTX lub <u>nal-IRI + 5FU/LV</u>
	ECOG ≥3	Leczenie objawowe a w wyjątkowych przypadkach - rozpatrywanych indywidualnie leczenie przyczynowe	-
	bez względu na ECOG	-	CT oparta o platynę (I linia) + brak progresji przez ≥16 tyg. + mutacja genów BRCA1 lub BRCA2 → olaparyb Fuzje genów NTRK: entrektytib lub larotrektytib Pozytywny wynik dMMR lub MSI-H: pembrolizumab
ESMO 2015-2019	ECOG 0-1	Pacjenci ze stężeniem bilirubiny <1,5 ULN: FOLFIRINOX lub GEM + nabPTX	GEM (I linia) → <u>nal-IRI + 5FU/LV</u> (preferowana opcja), FOLFOX
	ECOG 2	Pacjenci ze stężeniem bilirubiny <1,5 ULN: GEM + nabPTX	
		Pacjenci ze stężeniem bilirubiny >1,5 ULN: GEM	-
	ECOG 3-4	Leczenie objawowe	-
NCCN 2021	dobry	Opcja preferowana: FOLFIRINOX lub mFOLFIRINOX lub GEM + nabPTX lub GEM+cisplatyna ^g Inne zalecane: GEM lub GEM+ ERL lub GEM + CPE lub GTX ^h lub fluoropirymidyna + OXA (OFF lub CapeOX)	Opcje zalecane: GEM (I linia) → <u>nal-IRI + 5FU/LV</u> ⁱ lub FOLFIRI lub FOLFIRINOX ^k lub mFOLFIRINOX lub OXA +5FU/LV (OFF) lub FOLFOX lub CPE + OXA lub CPE lub 5-FU (ciągły wlew) Fluoropirymidyna (I linia) → GEM + nabPTX lub GEM lub GEM + cisplatyna ^g lub GEM +ERL lub <u>nal-IRI + 5FU/ LV</u> ^j Inne zalecane: Pozytywny wynik dMMR lub MSI-H: pembrolizumab ^l Fuzje genów NTRK: entrektytib lub larotrektytib
	gorszy	Opcje preferowane: GEM lub CPE lub 5-FU (ciągły wlew) Inne zalecane: Pozytywny wynik dMMR lub MSI-H: pembrolizumab ^l Fuzje genów NTRK: entrektytib lub larotrektytib	Opcje zalecane: GEM lub CPE lub 5-FU (ciągły wlew) Inne zalecane: Pozytywny wynik dMMR lub MSI-H: pembrolizumab ^l Fuzje genów NTRK: entrektytib lub larotrektytib
NICE 2018	ECOG 0-1	FOLFIRINOX	Brak OXA (I linia) → schematy oparte o OXA FOLFIRINOX (I linia) → schematy oparte o GEM
	gorszy	GEM + nabPTX lub GEM ^m	

a) W wytycznych nie podano szczegółów po jakim leczeniu I linii schemat ten powinien zostać zastosowany. Jednakże ze względu na fakt, iż te same wytyczne jako standard leczenia I linii uznały stosowanie GEM przyjęto, iż schemat leczenia dotyczy leczenia po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.

b) W praktyce klinicznej 5FU jest podawany najczęściej z LV, co odpowiada schematowi FOLFOX.

c) *Favourable comorbidity profile* – korzystny profil chorób współistniejących

d) *Relatively favourable comorbidity profile* – relatywnie korzystny profil chorób współistniejących

e) W wytycznych zalecono stosowanie skojarzenia fluorouracylu z OXA lub IRI, lub nal-IRI, jednakże w praktyce klinicznej fluorouracyl podawany jest najczęściej z leukoworyną (folinianem wapnia), co odpowiada schematom FOLFOX, FOLFIRI oraz nal-IRI + 5FU/LV.

f) Lub obecność chorób współistniejących wykluczających możliwość stosowania bardziej agresywnej chemioterapii.

g) Tylko w przypadku znanego statusu mutacji w genie BRCA1/2 lub PALB2.

h) GEM w skojarzeniu z CPE i docetakselem.

i) O ile nie stosowano wcześniej irynotekanu.

j) U pacjentów z ECOG 0-2.

k) U pacjentów z ECOG 0-1.

l) Tylko dla pacjentów z potwierdzonym biomarkerem wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H, *microsatellite instability-high*) lub niezgodności deficytu naprawczego (dMMR, *mismatch repair deficient*).

m) GEM + nabPTX dedykowany pacjentom, dla których schemat FOLFIRINOX jest zbyt toksyczny, natomiast GEM pacjentom, dla których chemioterapia skojarzona jest zbyt toksyczna.

3.3. Podsumowanie

1. Cele terapeutyczne pacjentów z gruczolakorakiem trzustki uzależnione są od stadium zaawansowania choroby – w przypadku pacjentów z resekcyjnym nowotworem cel terapii obejmuje wyleczenie, poprawę jakości życia oraz wydłużenie przeżycia całkowitego, z kolei w przypadku pacjentów z nieresekcyjnym nowotworem cele terapii ograniczają się do wydłużenia przeżycia całkowitego oraz poprawy jakości życia.
2. Rodzaj stosowanej terapii uzależniony jest od stadium zaawansowania nowotworu oraz stopnia jego resekcyjności.
3. Według wytycznych praktyki klinicznej leczenie pacjentów w uogólnionym stadium zaawansowania choroby ma charakter terapii paliatywnej, u ograniczonej liczby pacjentów możliwe jest zastosowanie chemioterapii, natomiast u wszystkich z tej grupy rekomendowane jest leczenie objawowe polegające m.in. na leczeniu żywieniowym, suplementacji enzymów trzustkowych, leczeniu bólu nowotworowego, leczeniu chorób współistniejących np. cukrzycy.
4. W przypadku uogólnionego gruczolakoraka trzustki wytyczne praktyki klinicznej różnicują swoje zalecenia w zależności od stanu ogólnego pacjenta (ECOG lub status Karnofsky'ego). U pacjentów w dobrym lub umiarkowanym stanie ogólnym (ECOG \leq 2) zalecane jest stosowanie chemioterapii, natomiast u pozostałych leczenie objawowe.
5. W I linii leczenia uogólnionego raka trzustki u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0–1) wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie schematu FOLFIRINOX lub rozważenie GEM + nabPTX, natomiast u pacjentów w gorszym stanie ogólnym (ECOG \geq 2 lub obecność zaburzeń uniemożliwiających stosowanie bardziej agresywnych metod leczenia) zalecają gemcytabinę w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami (CPE, ERL).
6. Wybór terapii II linii uzależniony jest od stanu ogólnego pacjenta oraz rodzaju terapii zastosowanej w I linii. Europejskie i amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i po niepowodzeniu leczenia opartego na gemcytabinie jako możliwe opcje do zastosowania wymieniają schematy oparte na 5FU/ LV w tym: **nal-IRI + 5FU/LV (opcja preferowana)**, FOLFOX (wg różnych protokołów dawkowania). Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku schematu FOLFOX w badaniach klinicznych uzyskiwano sprzeczne wyniki w odniesieniu do przeżycia pacjentów. Pojedyncze wytyczne (głównie amerykańskie) rozszerzają dostępne opcje również o inne schematy, np. FOLFIRI czy FOLFIRINOX, przy czym zalecenia te bazują na niskiej jakości dowodach naukowych (opcje o niepotwierdzonej skuteczności).
7. Dla pacjentów ze szczególnymi mutacjami genetycznymi, w II linii leczenia mogą zostać zastosowane: entrektynib, larotrektynib, olaparyb lub pembrolizumab.
8. W kolejnych liniach leczenia wytyczne praktyki klinicznej zalecają udział pacjentów w badaniach klinicznych bądź stosowanie wyłącznie leczenia objawowego.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego opcji terapeutycznych wymieniane przez wytyczne w terapii dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu uprzedniej terapii gemcytabiną przedstawiono poniżej (Tabela 1), natomiast szczegółowy status zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.1, Tabela 27).

Spośród opcji wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej, większość schematów chemioterapeutycznych (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX) stosowana jest poza wskazaniem rejestracyjnym, gdyż ich składowe tj. oksaliplatyna oraz irinotekan nie zostały formalnie dopuszczone do stosowania w nowotworach trzustki (brak wskazania w ChPL). Tym samym, jedynym schematem chemioterapii zarejestrowanym w leczeniu uogólnionego raka trzustki jest terapia z wykorzystaniem irinotekanu liposomowego w skojarzeniu z 5FU/LV. Refundację natomiast posiadają schematy 5FU/LV, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFIRINOX oraz terapie oparte o kapecytabinę.

Tabela 16.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w uogólnionym gruczolakoraku trzustki [71–73]

Substancja czynna	Uogólniony gruczolakorak trzustki		Refundowane preparaty
	Rejestracja	Refundacja	
Chemioterapia			
Irynotekan liposomowy	TAK	NIE	-
Fluorouracyl	TAK	TAK (WLR C.26)	5-Fluorouracil Ebewe, Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord
Leukoworyna	NIE*	TAK (WLR A, WLR C.0.02)	Calciumfolinat-Ebewe
		TAK (WLR C.0.01)	Levofolic
		TAK (WLR C.0.02)	Calcium folinate Sandoz
Oksalipaltyna	NIE	TAK (WLR C.46)	Oxaliplatinum Accord, Oxaliplatin Kabi
Kapecytabina	NIE	TAK (WLR C.5 ^b)	Capecitabine Accord, Encansya, Capecitabine Glenmark, Xeloda
Irynotekan	NIE	TAK (WLR C.35)	Irinotecan Kabi, Irinotecan Accord, Campto
Terapie celowane dla wybranych pacjentów			
Pembrolizumab	NIE	NIE	-
Olaparyb	TAK	NIE	-
Entrektytib	NIE ^a	NIE	-
Larotrektytib	NIE ^a	NIE	-

*Leukoworyna jest wskazana w skojarzeniu z 5FU w leczeniu cytotoksycznym.

a) Substancja zarejestrowana w guzach litych.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych: irynotekanu liposomowego (Onivyde® pegylated liposomal) z 5FU/LV stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w stadium uogólnienia z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS). W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska poszczególnych agencji (Tabela 17).

Zgodnie z ustawą z dnia 25 maja 2017 r. finansowanie leczenia może odbywać się w ramach tzw. „ratunkowego dostępu do technologii medycznych” [74]. W maju 2018 roku Rada Przejrzystości AOTMiT opiniując wniosek o dostęp do terapii produktem leczniczym Onivyde® we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej wydała pozytywną rekomendację uzasadniając swoje stanowisko potwierdzoną skutecznością nal-IRI stosowanego w skojarzeniu z 5FU/LV w badaniach klinicznych, wyrażoną wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego, jak również faktem, iż terapia ta jest preferowaną opcją terapeutyczną II linii wg wytycznych NCCN [75]. Z kolei Prezes AOTMiT wydał wprawdzie negatywną rekomendację odnośnie finansowania tej opcji terapeutycznej, uzasadniając swoje stanowisko względami formalnymi (odnoszącymi się do faktu, że w zakresie oceny technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej oceniana substancja, powinna zostać umiejscowiona w III i dalszej linii leczenia), niemniej jednak nie kwestionując skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii. Tymczasem wytyczne praktyki klinicznej wskazują ocenianą technologię jako opcję terapeutyczną na wcześniejszym etapie leczenia, tj. II linii leczenia. Ponadto w złożonym wniosku nie określono czy oceniana technologia będzie stosowana w monoterapii czy w terapii skojarzonej – podkreślono jednak, że wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na możliwe większe korzyści ze stosowania terapii skojarzonej [76].

Tabela 17.
Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie finansowania irynotekanu liposomowego w leczeniu raka trzustki z przerzutami

Agencja	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
AOTMiT	BR ³	-	-
NICE	NR	NICE w 2017 r. wydała negatywną rekomendację odnośnie do finansowania irynotekanu liposomowego (Onivyde®) w populacji docelowej ze względu na niepewność wyników analizy porównawczej terapii złożonej z irynotekanu liposomowego, 5FU/LV względem terapii złożonej z oksaliplatyny, 5FU/LV wynikającą ze zbyt dużej heterogeniczności badań. Ponadto, brytyjska agencja uznała oceniane leczenie za nieopłacalne kosztowo. W 2020 r. negatywna rekomendacja została podtrzymana przez agencję.	[77, 78]
SMC	NR	SMC w 2017 r. wydała negatywną decyzję w sprawie finansowania irynotekanu liposomowego (Onivyde®) w terapii skojarzonej z 5FU/LV ze środków publicznych w populacji dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami i progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie, którą argumentowała niedostatecznymi korzyściami zdrowotnymi ww. terapii w stosunku do jej kosztów	[79]
HAS	R	HAS w 2017 r. pozytywnie zaopiniowała umieszczenie irynotekanu liposomowego (Onivyde®) stosowanego w połączeniu z 5FU/LV na liście leków zatwierdzonych do leczenia szpitalnego w populacji docelowej. Pomimo tego, agencja zwróciła uwagę	[80]

Agencja	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
		na umiarkowany efekt terapeutyczny w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów oraz wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia. Dodatkowo, przed rozpoczęciem leczenia preparatem Onivyde® agencja zaleca przeprowadzenie badania określającego polimorfizm allelu UGT1A1*28, a u osób ze stwierdzonym genotypem homozygotycznym pod względem ww. allelu, zaleca zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu liposomowego.	
CADTH	R	CADTH w 2018 r. wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania irynotekanu liposomowego (Onivyde®) w skojarzeniu z 5FU/LV u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub uogólnionym gruczolakorakiem trzustki i progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej preparatu. Finansowanie terapii ograniczono do pacjentów w dobrym stanie ogólnym do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Swoją decyzję agencja uzasadniła korzyścią kliniczną stosowania terapii trójskładnikowej z irynotekaniem liposomowym w porównaniu z 5FU/LV, umiarkowanie wydłużającą przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji.	[81]
PBAC	NR	PBAC w 2018 r., wydała negatywną rekomendację odnośnie finansowania irynotekanu liposomowego w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie, a swoje stanowisko uzasadniła wysokim kosztem inkrementalnym w porównaniu z korzyściami klinicznymi.	[82–85]

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji;

a) Irynotekan liposomowy został dotychczas oceniony wyłącznie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, co szczegółowo opisano w tekście powyżej.

4.3. Finansowanie terapii w chorobach rzadkich

Gruczolakorak trzustki należy do grona chorób rzadkich, tj. dla których częstość występowania wynosi ≤ 5 na 10 tys. osób. Diagnostyka i leczenie chorób rzadkich stanowi ogromne wyzwanie z punktu widzenia opieki zdrowotnej oraz społeczeństwa [86, 87]. Szczególne trudności nasyca brak dostępu pacjentów do terapii dedykowanych chorobom rzadkim, co spowodowane jest przede wszystkim ich drugorzędnym traktowaniem w stosunku do terapii dla chorób szeroko rozpowszechnionych, długim procesem refundacyjnym oraz niedostosowaniem procesów oceny technologii medycznej oraz kryteriów refundacyjnych do charakterystyki chorób rzadkich. Należy bowiem zauważyć, iż koszty opracowania terapii sierocej są bardzo wysokie, a dane nt. skuteczności często ograniczone i niskiej jakości, z uwagi na niedostateczną liczebność pacjentów w badaniach. W efekcie znaczna część wydawanych przez AOTMiT rekomendacji dotyczących finansowania terapii dedykowanych chorobom rzadkim jest negatywna lub ma charakter warunkowy, co uzasadniane jest brakiem wykazania efektywności kosztowej w stosunku do obowiązujących kryteriów refundacyjnych, które obecnie są takie same dla chorób rzadkich i powszechnych [86, 87]. Konieczność zmiany podejścia dla oceny technologii stosowanych w chorobach rzadkich jest podnoszona zarówno przez ekspertów klinicznych, jak i organizacje pacjenckie [88].

Zgodnie z Rozporządzeniem nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z 16 grudnia 1999 r. pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe są uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci. Wobec powyższego, wydano Zalecenie Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02), zgodnie z którym Państwom Członkowskim zalecono ustanowienie i realizację planów dotyczących chorób rzadkich. Obecnie w Polsce trwają prace nad opracowaniem i wdrożeniem tzw. Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich (NPCR) – tj. narzędzia

zapewniającego trwałą realizację polityki zdrowotnej ukierunkowanej na potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi i wprowadzającego systemowe rozwiązania problemów zdrowotnych i społecznych tej grupy chorych [89]. W dniu 1 marca 2021 r. opublikowano projekt Planu dla Chorób Rzadkich, zawierającego 40 zadań do zrealizowania w latach 2021–2023, obejmujących m.in. utworzenie ośrodków eksperckich oraz polskiego Rejestru Chorób Rzadkich, poprawę diagnostyki i dostępu do leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz zapewnienia pacjentom odpowiedniej platformy informacyjnej oraz tzw. paszportu pacjenta z chorobą rzadką [86].

Zgodnie z założeniami projektu, poprawa dostępu do terapii zarejestrowanych do stosowania w chorobach rzadkich (takich jak Onivyde® pegylated liposomal) zostanie osiągnięta poprzez:

- wprowadzenie **wielokryterialnej analizy decyzyjnej** (MCDA, *multi-criteria decision analysis*) do oceny technologii medycznych w chorobach rzadkich,
- wprowadzenie zmian do Ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 r. dotyczących **wysokości progu kosztu** uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, *quality adjusted life years*)
- wsparcie rozwoju i wykorzystanie zaawansowanych **instrumentów podziału ryzyka**,
- wprowadzenie **uproszczonej procedury wnioskowania** o refundację dotyczącą leków o niewielkim wpływie na plan finansowy [86].

Realizacja powyższych zadań powinna nastąpić przed 30 czerwca 2023 r. [86].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

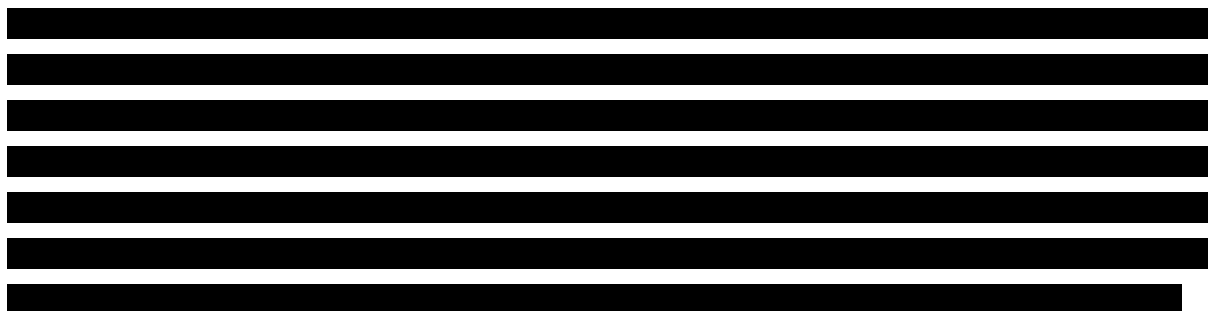
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

The table consists of a header row with a grey background and a central blacked-out cell. Below the header, there are several rows of data, all of which are completely blacked out. The table is bounded by a thin black line at the top and a thicker black line at the bottom.

5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej pochodzą z przeprowadzonego w 2019 r. badania COGNOSCO. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, w II i III linii leczenia uogólnionego raka trzustki u pacjentów uprzednio leczonych gemcytabiną, stosowane są różne schematy terapeutyczne, zazwyczaj oparte o 5-fluorouracyl. Najczęściej wskazywanym przez lekarzy schematem, zarówno w II i III linii leczenia, jest **FOLFOX** stosowany odpowiednio przez 38% i 26% chorych. W dalszej kolejności ankietowani wskazywali FOLFIRI (II linia: 20%, III linia: 24%), FOLFIRINOX (I linia: 15%, III linia: 1%) oraz 5FU/LV (II linia: 11%, III linia: 19%). Pozostałe schematy lecznicze, w tym oparte o kapecytabinę lub gemcytabinę, stosowane są u <10% pacjentów [90]. Należy jednak zwrócić uwagę, że pomimo szerokiego rozpowszechnienia schematu FOLFOX w praktyce klinicznej, w dostępnych badaniach klinicznych obserwowano sprzeczne wyniki w odniesieniu do przeżycia pacjentów [55, 56], natomiast w przypadku protokołów FOLFIRI i FOLFIRINOX brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność ww. terapii w II linii leczenia. Wobec powyższego, zasadnym wydaje się stwierdzenie, że powyższe schematy należy traktować jako terapie eksperymentalne, co wskazuje na istnienie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej u pacjentów z rakiem trzustki.

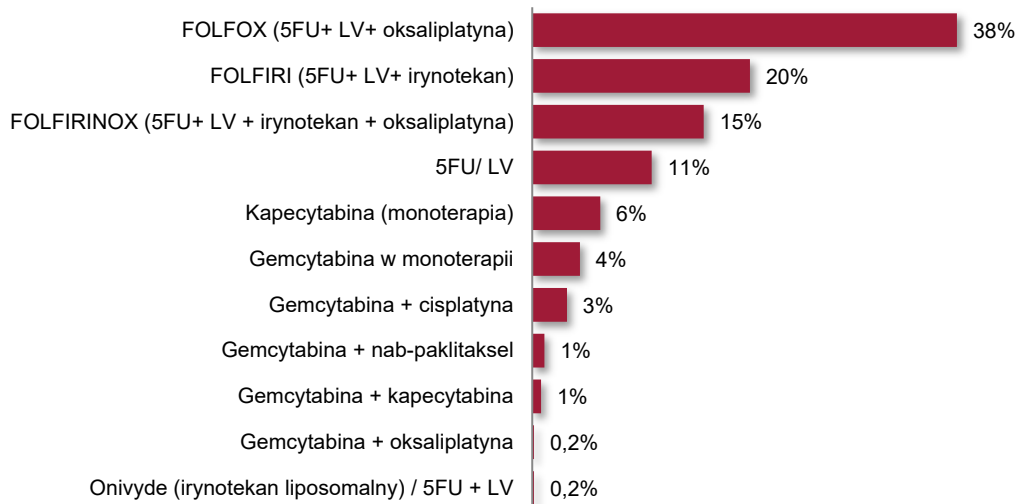


Wykres 7.

Schematy terapeutyczne stosowane w II linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki w populacji docelowej (dane COGNOSCO 2019) [90]

DRUGA linia leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki – pacjenci **leczeni w 1. linii GEMCYTABINĄ**

pokazano średni % pacjentów, n=30 lekarzy, dane z 2019 r.

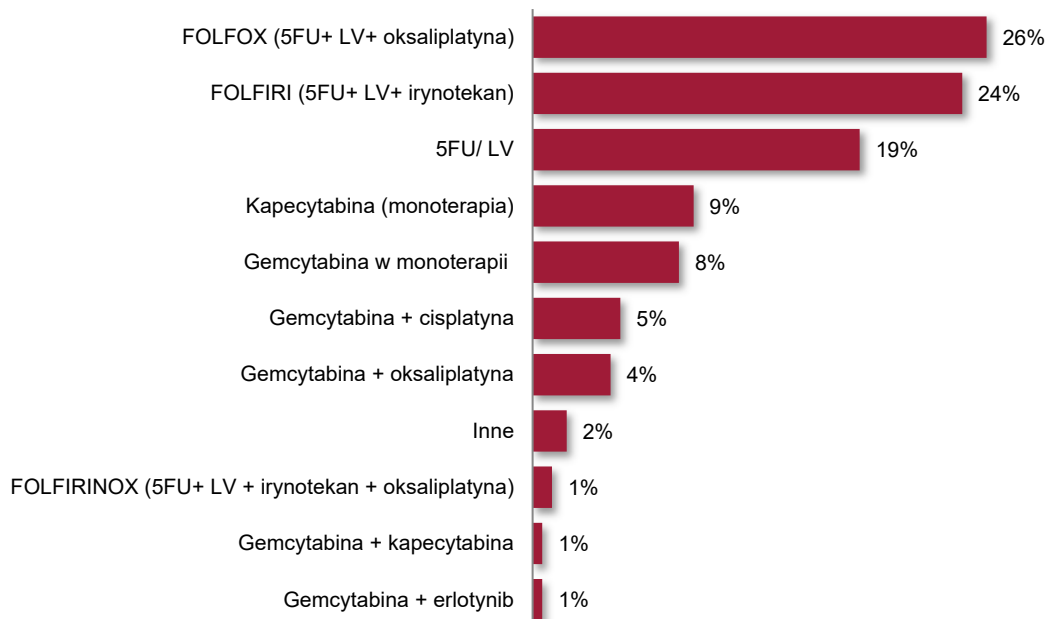


Wykres 8.

Schematy terapeutyczne stosowane w III linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki w populacji docelowej (dane COGNOSCO 2019) [90]

TRZECIA linia leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki – pacjenci **leczeni w 2. linii GEMCYTABINĄ**

pokazano średni % pacjentów, n=18 lekarzy, dane z 2019 r.



6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [5, 92].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w stadium uogólnionym gruczolakoraka trzustki dostępne możliwości terapeutyczne mają charakter paliatywny i ich celem jest złagodzenie objawów choroby, przy zachowanej lub poprawionej jakości życia z możliwością jego wydłużenia. W szczególnie trudnej sytuacji znajdują się pacjenci, u których doszło do progresji choroby podczas terapii gemcytabiną w stadium uogólnionym (populacja docelowa). Większość wytycznych praktyki klinicznej u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i po niepowodzeniu leczenia opartego na gemcytabinie jako możliwe opcje do zastosowania wymienia schematy oparte na 5FU/ LV w tym przede wszystkim nal-IRI + 5FU/LV, oraz FOLFOX (wg różnych protokołów dawkowania). Pojedyncze wytyczne, głównie amerykańskie (NCCN, ASCO) wskazują również na inne schematy, m.in. FOLFIRI, FOLFIRINOX, przy czym zalecenia te bazują na niskiej jakości dowodach naukowych. Ponadto u pacjentów z wybranymi mutacjami genetycznymi możliwe jest zastosowanie terapii celowanych, takich jak pembrolizumab, entrektynib, larotrektynib czy olaparyb, jednak terapie te nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie COGNOSCO) brak jest ujednoliconego sposobu postępowania w leczeniu pacjentów po nieskuteczności gemcytabiny stosowanej w stadium uogólnionym, zwykle jednak wykorzystuje się schematy oparte o 5-fluorouracyl [90]. Najczęściej wybieranym schematem jest FOLFOX, w dalszej kolejności w populacji docelowej stosowane są FOLFIRINOX, FOLFIRI oraz 5FU/LV. Wszystkie powyższe schematy są finansowane ze środków publicznych (szczegóły Rozdz.4.1), przy czym tylko FOLFOX i 5FU/LV były oceniane w populacji docelowej w badaniach randomizowanych, w tym 5FU/LV porównywano bezpośrednio z wnioskowaną interwencją [93]. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących schematy FOLFOX i 5FU/LV uzyskiwano sprzeczne wyniki w odniesieniu do przeżycia pacjentów [55, 56].

Należy spodziewać się, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej schematy FOLFOX i 5FU/LV będą zastępowane przez wnioskowaną interwencję w pierwszej kolejności, przy czym możliwe jest również zastępowanie innych schematów takich jak FOLFIRI czy FOLFIRINOX (Rozdz. A.2) [91]. Wobec powyższego, komparatorem w analizach HTA powinna być terapia oparta o 5-fluorouracyl, przy czym z uwagi na dostępność dowodów naukowych, w ramach analizy klinicznej możliwe będzie przeprowadzenie porównania wyłącznie ze schematami takimi jak FOLFOX i 5FU/LV, które należy uznać za reprezentatywne dla chemioterapii opartej o 5-fluorouracyl.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty komparatorem w ramach analiz HTA dla produktu leczniczego Onivyde® pegylated liposomal stosowanego w ramach schematu nai-IRI+5FU/LV w populacji docelowej będą opcje terapeutyczne stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, tj. chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl, w tym reprezentatywne dla niej schematy FOLFOX i 5FU/LV.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

Dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolaka trzustki, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

7.2. Interwencja

Irynotekan liposomowy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL [52].

7.3. Komparator

Chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl, w tym:

- schemat 5FU/LV (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia), niezależnie od protokołu dawkowania)
- schemat FOLFOX (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia) oraz oksaliplatyną, niezależnie od protokołu dawkowania)

7.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena:

- punktów końcowych dotyczących czasu przeżycia całkowitego (OS)
- przeżycia bez progresji choroby (PFS)
- punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (ORR, CBR)
- jakości życia
- bezpieczeństwa terapii (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczególnie zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa)

7.5. Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne
- Nierandomizowane badania kliniczne, obserwacyjne i eksperymentalne
- Opracowania wtórne

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

nal-IRI+5FU/LV

- irynotekan liposomowy, 5-fluorouracyl, leukoworyna (folinian wapnia)

FOLFOX

- 5-fluorouracyl, leukoworyna (folinian wapnia), oksaliplatyna

5FU/LV

- 5-fluorouracyl, leukoworyna (folinian wapnia)

8.1. Irynotekan liposomowy

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX19 [52].

Mechanizm działania: irynotekan, pochodna kamptotecyny, jest wybiórczym inhibitorem topoizomerazy I, enzymu biorącego udział w procesie replikacji DNA. Wraz ze swoim aktywnym metabolitem – SN-38, irynotekan wiąże się odwracalnie z kompleksem składającym się z topoizomerazy I i DNA. Połączenie to powoduje zmiany w jednoniciowym DNA, które blokują widełki replikacji DNA oraz odpowiadają za cytotoksyczność [52].

Wskazania do stosowania: irynotekan liposomowy wskazany jest w leczeniu gruczolaka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie [52].

Przeciwwskazania: ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, karmienie piersią [52].

Dawkowanie i sposób podawania: schemat terapeutyczny zawierający irynotekan liposomowy należy stosować w dwutygodniowych odstępach w następujący sposób:

- irynotekan liposomowy należy podawać w dawce 70 mg/m² dożylnie w ciągu 90 minut,
- leukoworynę (folinian wapnia) należy podawać w dawce 400 mg/m² dożylnie w ciągu 30 minut,
- 5-fluorouracyl w dawce 2400 mg/m² dożylnie w ciągu 46 godzin [52].

Irynotekan liposomowy nie jest równoważny z nieliposomowymi preparatami zawierającymi irynotekan i nie należy stosować ich zamiennie. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia zalecana jest modyfikacja schematu dawkowania zgodnie z zapisami ChPL u pacjentów niehomozgotycznych pod względem allelu UGT1A1*28 [52].

W przypadku pacjentów o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28 zaleca się zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu liposomowego do 50 mg/m², która następnie może być zwiększona do 70 mg/m², o ile będzie dobrze tolerowana [52].

Ponadto u wszystkich pacjentów wskazane jest stosowanie premedykacji standardowymi dawkami deksametazonu (lub równoważnego kortykosteroidu) w połączeniu z antagonistą 5-HT₃ (lub innym preparatem przeciwwymiotnym) co najmniej 30 minut przed podaniem irynotekanu liposomowego [52].

Działania niepożądane: w tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym (Tabela 19).

Tabela 19.
Częstość działań niepożądanych zgłaszanych podczas terapii irynotekaniem liposomowym [52]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, hipokaliemia, hipomagnezemia, odwodnienie, utrata apetytu, zawroty głowy, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, łysienie, gorączka, obrzęk obwodowy, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, astenia, zmniejszenie masy ciała
Często (≥1/100 do <1/10)	wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zapalenie żołądka i jelit, kandydoza jamy ustnej, limfopenia, hipoglikemia, hiponatremia, hipofosfatemia, bezsenność, zespół cholinergiczny, zaburzenia smaku, niedociśnienie tętnicze, zator tętnicy płucnej, zator, zakrzepica żył głębokich, duszność, dysfonia, zapalenie okrężnicy, hemoroidy, hipoalbuminemia, ostra niewydolność nerek, reakcje związane z infuzją, obrzęk, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Onivyde® pegylated liposomal został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 14 października 2016 r. Lek wydawany na receptę lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [52, 71, 73]. Ponadto Onivyde® pegylated liposomal od 2011 roku posiada status leku sierociego (*orphan drug*), co oznacza, że lek dedykowany jest do leczenia chorób rzadkich [15, 16].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Onivyde® pegylated liposomal nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [72].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Onivyde® pegylated liposomal (Les Laboratoires Servier) [52, 71].

8.2. Fluorouracyl

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC02 [94–96]

Mechanizm działania: 5-fluorouracyl jest antymetabolitem, antagonistą zasad pirymidynowych, który swoją aktywność przeciwnowotworową uzyskuje dopiero po enzymatycznym przekształceniu w aktywne formy ufosforylowane [94–96].

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe stosowany jest w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi i okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki [94]. Produkt leczniczy Fluorouracil medac jest wskazany w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i raka okrężnicy, samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym [95]. Produkt leczniczy Fluorouracil Accord jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy, w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, w leczeniu zaawansowanego raka trzustki, w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami, jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi, w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych, w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego [96].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi lekami przeciwnowotworowymi, znaczące zmiany w składzie krwi, krwotoki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, choroby zakaźne o ciężkim przebiegu (np. półpasiec, ospa wietrzna), ciężkie wyniszczenie, stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{mol/l}$, ciąża i karmienie piersią, ciężkie osłabienie, niezłośliwe zmiany nowotworowe, leczenie chorób niezłośliwych, rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidyny, pacjenci homozygotyczni względem dehydrogenazy dihydropyrimidyny [94–96].

W trakcie leczenia 5FU należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, jak również nie jest wskazana równoczesna terapia z brywudyną, sorywudyną i jej analogami. Należy unikać kontaktu ze szczepionkami przeciw wirusowi polio (w tym z osobami, którym podano takie szczepionki) [94–96].

Dawkowanie i sposób podawania: dawkowanie i schemat leczenia dobierany jest indywidualnie i zależy od stanu pacjenta, rodzaju lezonego nowotworu, a także tego, czy 5FU będzie stosowany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym. Zazwyczaj dawkowanie ustala się na podstawie masy ciała chorego. W przypadku chorych otyłych, czy posiadających obrzęki lub inną postać zatrzymania płynów do obliczeń stosuje się należną masę ciała. Zaleca się by terapię 5FU rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową preparatu nie powinna przekraczać 1 g [94–96].

W przypadku preparatu Fluorouracil Accord u pacjentów z rakiem trzustki zalecane jest stosowanie preparatu z kwasem folinowym lub gemcytabiną. W zależności od zastosowanego schematu powtarzana cyklicznie dawka podawana we wstrzyknięciu lub wlewie dożylnym waha się w granicach 200–500 mg/m^2 p.c. na dobę [96].

W trakcie terapii 5FU zaleca się codzienną kontrolę poziomu płytek krwi i białych krwinek. W przypadku gdy liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej 100 000/ mm^3 lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej 3000/ mm^3 należy przerwać leczenie [94, 96]. Produkty lecznicze 5-Fluorouracil-Ebewe oraz

Fluorouracil medac przeznaczone są do podania w postaci infuzji dożylniej, dotętnicznej lub wstrzyknięcia dożylnego, natomiast preparat Fluorouracil Accord w postaci wstrzyknięcia dożylnego, infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym [94–96].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas terapii 5-fluorouracylem [94–96]

Preparat	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
5-Fluorouracil-Ebewe	zakażenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, neutropenia, małopłytkowość), niedokrwistość, krwawienie z nosa, zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń, hiperurykemia, zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia, skurcz oskrzeli, zapalenie błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła, zapalenie przełyku), zapalenie odbytnicy, jadłowstręt, (wodnista) biegunka, nudności, wymioty, łysienie, opóźnione gojenie się ran, zespół dłoniowo-podeszwowy z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp, wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie i brak energii, gorączka	gorączka neutropeniczna, przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący bezwład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego ustępujące zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu, dławicowy ból w klatce piersiowej
Fluorouracil Accord	zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, pancytopenia, skurcz oskrzeli, immunosupresja z nasilonym ryzykiem zakażeń, zakażenia, hiperurykemia, nieprawidłowe EKG z objawami niedokrwienia, zapalenie błony śluzowej (zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła, zapalenie przełyku, zapalenie odbytnicy), jadłowstręt, wodnista biegunka, nudności, wymioty, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, opóźnione gojenie się ran, krwawienie z nosa, złe samopoczucie, osłabienie, zmęczenie	gorączka neutropeniczna, ból w klatce piersiowej podobny do dławicy piersiowej
Fluorouracil medac	zakażenia, leukopenia, zahamowanie czynności szpiku, granulocytopenia, trombocytopenia, anemia, pancytopenia, immunosupresja, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy, gorączka, zmęczenie	gorączka neutropeniczna, zapalenie spojówek, bóle w klatce piersiowej, tachykardia, zmiany w obrazie EKG, dławica piersiowa

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających fluorouracyl przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających fluorouracyl [71, 73, 94–96]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
5-Fluorouracil-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	28.10.1999	09.01.2013	Rp
Fluorouracil Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	24.03.2010	17.07.2020	Rp
Fluorouracil medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	25.02.2000	15.05.2014	Rp

Status refundacyjny w Polsce: preparaty 5-Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil Accord i Fluorouracil medac są finansowane ze środków publicznych w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki w ramach katalogu chemioterapii C.26. Preparaty dostępne są bezpłatnie [72].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 21).

8.3. Leukoworyna (folinian wapnia / l-folinian disodu)

Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym, kod ATC: V03AF03 [97–101].

Mechanizm działania: leukoworyna jest aktywnym metabolitem kwasu folinowego i niezbędnym koenzymem w procesie biosyntezy kwasów nukleinowych podczas leczenia cytotoksycznego. Folinian wapnia i antagoniści kwasu foliowego (np. metotreksat) współzawodniczą o przenośnik błonowy w transporcie komórkowym i tym samym stymulują wypływ antagonistów oraz wysycają pulę zredukowanego folinianu, chroniąc komórki przed szkodliwym działaniem antagonistów. Ponadto stosowanie folinianu biochemicznie moduluje działania 5-fluorouracylu, zwiększając jego działanie cytotoksyczne [97–101].

Wskazania do stosowania: leukoworyna (folinian wapnia / l-folinian disodu) wskazany jest w:

- terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym;
- celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat stosowany w terapii cytotoksycznej oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego u pacjentów dorosłych i dzieci [97–101].

Dawkowanie i sposób podawania: nie ustalono dawki optymalnej dla leukoworyny w terapii złożonej z 5FU ze względu na to, iż może być stosowana w różnych dawkach i schematach dawkowania. W czasie leczenia skojarzonego z 5-fluorouracylem konieczne mogą być modyfikacje dawek 5FU i przerwy w dawkowaniu wynikające ze stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczającej dawkę toksyczności. Zmniejszenie dawki leukoworyny nie jest wymagane. Liczba cykli leczenia uzależniona jest od decyzji lekarza [97–101].

Preparaty Calcium Folate Kabi, Leucovorin Ca Teva, Calcium Folate Sandoz podaje się dożylnie lub domięśniowo. Leukoworyna we wstrzyknięciu dożylnym podawana jest bez rozcieńczenia lub w postaci infuzji dożylniej po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu. Folinianu wapnia nie należy podawać szybciej niż 160 mg/min we wstrzyknięciu domięśniowym ze względu na zawartość wapnia w roztworze. Preparat Calciumfolinat-Ebewe można podawać doustnie, domięśniowo lub dożylnie, przy czym dawki większe niż 50 mg podaje się parenteralnie, ze względu na wysycanie mechanizmu wchłaniania jelitowego folinianu wapnia. Z kolei preparat Levofolic podawany jest wyłącznie dożylnie [97–101].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości spowodowane niedoborem witaminy B₁₂. L-folinian disodu (Levofolic) w połączeniu z 5-fluorouracylem nie jest wskazany w przypadku istniejących przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu oraz ciężkiej biegunki. Ponadto leczenia

I-folinianem sodu nie wolno rozpoczynać ani kontynuować z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy, aż do całkowitego ustąpienia objawów [97–101].

Działania niepożądane: profil bezpieczeństwa w terapii złożonej z leukoworyny i 5FU zależy od zastosowanego schematu leczenia i nasilenia toksycznego działania 5FU. Szczegółowe zdarzenia niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22) [97–101].

Tabela 22.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania terapii skojarzonej leukoworyny i 5FU [97–101]

Preparat	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Calcium Folate Kabi	biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zgonu*, nudności**, wymioty**, zmiany na błonach śluzowych (ciężkie)**,	-
Calciumfolinat-Ebewe	niewydolność szpiku kostnego, nudności**, wymioty**, ciężka biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zgonu*, zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie błony śluzowej gardła, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej odbytu	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Leucovorin Ca Teva	niewydolność szpiku, w tym przypadki śmiertelne, stany zapalne śluzówek, w tym jamy ustnej i warg, nudności**, wymioty**, biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zgonu*	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
Calcium folinate Sandoz	niewydolność szpiku kostnego (również zakończone zgonem) zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie jamy ustnej i czerwieni wargowej, nudności**, wymioty**, biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zgonu	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Levofolic	niewydolność szpiku, w tym przypadki śmiertelne, zapalenie błony śluzowej, w tym jamy ustnej i zapalenie warg, nudności**, wymioty**, biegunka z wyższymi stopniami toksyczności i odwodnienie wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

*zaobserwowano w tygodniowym schemacie dawkowania

**zaobserwowano w miesięcznym schemacie dawkowania

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających leukoworynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających leukoworynę [71, 73, 97–101]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Calciumfolinat-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	27.03.1995	25.08.2010	Rp
Calcium folinate Sandoz	Sandoz GmbH	22.12.2016	09.09.2019	Rp
Calcium Folate Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	17.03.2016	bd	Rp
Leucovorin Ca Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	22.04.2004	13.03.2014	Rp
Levofolic	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.05.2008	06.03.2013	Rp

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie preparaty Calciumfolinat-Ebewe oraz Calcium folinate Sandoz są finansowane z środków publicznych w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu

cytostatycznym w ramach katalogu chemioterapii C.0.02, natomiast preparat Levofolic w ramach katalogu chemioterapii C.0.01. Preparat Calciumfolinat-Ebewe jest również refundowany w leczeniu nowotworów złośliwych w ramach listy otwartej (WLR A). Preparaty dostępne są bezpłatnie. Produkt leczniczy Calcium Folate Kabi oraz Leucovorin Ca Teva nie są obecnie refundowane [72].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 23).

8.4. Oksaliplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA03 [102–104].

Mechanizm działania: nie został do końca poznany. Dotychczasowe badania nad mechanizmem działania oksaliplatyną wskazują, że powstałe w wyniku biotransformacji jej uwodnione pochodne tworzą wiązania krzyżowe w obrębie jednego bądź dwóch łańcuchów DNA, przerywając jego syntezę. W efekcie prowadzi to do cytotoksycznego i przeciwnowotworowego działania oksaliplatyny. W skojarzeniu z 5FU obserwuje się synergizm działania obydwu leków [102–104].

Wskazania do stosowania: oksaliplatyna nie posiada wskazania rejestracyjnego w raku trzustki; natomiast w skojarzeniu z 5FU i LV jest wskazana do stosowania w:

- leczeniu wspomagającym III stadium (stopień Duke C) raka okrężnicy po całkowitej resekcji pierwotnego guza;
- leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami [102–104].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą, karmienie piersią, mielosupresja (liczba wyjściowa neutrofilów $<2 \times 10^9/l$ i/lub płytek krwi $<100 \times 10^9/l$) przed rozpoczęciem pierwszego cyklu terapii, obwodowa neuropatia czuciowa z upośledzeniem czynnościowym przed rozpoczęciem pierwszego cyklu terapii, ciężkie upośledzenie czynnościowe nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min}$) [102–104].

Dawkowanie i sposób podawania: Ze względu na brak wskazania w gruczolakoraku trzustki w ChPL preparatów zawierających oksaliplatynę nie przedstawiono dawkowania w tej jednostce chorobowej [102–104]. Wytyczne praktyki klinicznej (ASCO 2016, AHS 2020) u pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki zalecają stosowanie oksaliplatyny w schemacie FOLFIRINOX w dawce 85 mg/m^2 iv przez 2 h w skojarzeniu z irynotekaniem, leukoworyną (folinianem wapnia) oraz 5-fluorouracylem w dniu 1. 14-dniowego cyklu. Ponadto wytyczne ASCO 2016, na podstawie badania CONKO-003 rekomendują stosowanie oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia) w dawce 85 mg/m^2 iv w dniu 8. i 22. 6-tygodniowego cyklu [62, 64].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii oksaliplatyną [102–104]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	zakażenie, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, alergia, reakcja alergiczna, jadłowstręt, hiperglikemia, hipokaliemia, hipernatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, ból głowy, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej/błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, zaburzenia skóry, łysienie, ból pleców, gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból, osłabienie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, LDH i enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie masy ciała
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica neutropeniczna, gorączka neutropeniczna, odwodnienie, hipokalcemia, depresja, bezsenność, zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze, czkawka, zator płucny, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, krwawienie z przewodu pokarmowego ^{ac} , krwawienie z odbytu, złuszczenie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwy), wysypka, wysypka z rumieniem, nadmierne pocenie się, zmiany w obrębie paznokci, bóle stawów, bóle kości, krwiomocz, dyzuria (bolesne lub trudne oddawanie moczu), zaburzenia częstości oddawania moczu, zwiększenie stężenia kreatyniny, zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami), upadki ^p , przewracanie się ^c

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

a) Tylko Oxaliplatin-Ebewe.

b) Tylko Oxaliplatinum Accord.

c) Tylko Oxaliplatin-Ebewe.

Status rejestracyjny: status rejestracyjny preparatów zawierających oksaliplatynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów zawierających oksaliplatynę [71, 73, 102–104]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Oxaliplatinum Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	20.07.2010	17.12.2015	Lz
Oxaliplatin Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	16.11.2010	10.02.2014	Lz
Oxaliplatin-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	8.06.2011	bd	Lz

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie preparaty Oxaliplatinum Accord oraz Oxaliplatin Kabi są finansowane ze środków publicznych w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki w ramach katalogu chemioterapii C.46. Preparaty wydawane są bezpłatnie. Z kolei preparat Oxaliplatin-Ebewe nie jest obecnie refundowany [72].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: zamieszczono w tabeli powyżej (Tabela 25).

9. Zakres analiz oceny technologii medycznej

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa irynotekanu liposomowego, stosowanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia). Populację docelową dla niniejszej terapii stanowią dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie irynotekanu liposomowego, stosowanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia) z chemioterapią opartą o 5-fluorouracyl, w tym schematami:

- 5FU/LV (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia))
- FOLFOX (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia) oraz oksaliplatyną).

Wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że bezpośrednio wnioskowanie o efektywności klinicznej irynotekanu liposomowego względem komparatorów na podstawie badań RCT będzie możliwe jedynie dla porównania ze schematem opartym o 5-fluorouracyl i leukoworynę (folinian wapnia). W przypadku drugiego z komparatorów (FOLFOX) istnieje co prawda teoretyczna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego ramienia referencyjnego (5FU/LV) na podstawie badań RCT, jednak z uwagi na obserwowaną sprzeczność wyników uzyskiwanych w badaniach dla porównania 5FU/LV i FOLFOX (CONKO-003 i PANCREOX), podejście to uznano za niezasadne. W związku z powyższym, ocena skuteczności wnioskowanej interwencji względem schematu FOLFOX zostanie przeprowadzona w oparciu o dostępne badania obserwacyjne.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona także poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA oraz FDA.

9.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej w zakresie efektywności analizowanych interwencji. Celem analizy będzie ocena opłacalności irynotekanu liposomowego, stosowanego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem

wapnia) w populacji docelowej w porównaniu do terapii finansowanych ze środków publicznych, stosowanych aktualnie u pacjentów w warunkach polskich. W przypadku wykazania różnic w efektywności analizowanych interwencji analiza przeprowadzona zostanie w formie analizy kosztów-użyteczności, gdzie miarą efektów zdrowotnych będą lata życia skorygowane jakością. W przypadku braku różnic w efektywności interwencji przeprowadzona zostanie analiza minimalizacji kosztów.

Długość horyzontu czasowego będzie tak dobrana, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych zdarzeń związanych z leczeniem – tj. zarówno efektów klinicznych, jak i ekonomicznych. Ze względu na rokowania pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki analiza przeprowadzona zostanie w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy opierać się będą na obliczeniach przeprowadzonych w formie modelowania matematycznego. Obliczenia przeprowadzone zostaną przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (o ile będzie występować współpłacenia pacjenta). Wyniki ekonomiczne będą dyskontowane stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%.

Dane o efektywności rozważanych terapii zostaną zaczerpnięte z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. W przypadku uwzględnienia analizy kosztów-użyteczności zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny danych literaturowych w celu wyznaczenia wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym. W ramach analizy zostaną określone parametry dotyczące dawkowania poszczególnych schematów oraz koszty ich stosowania (leki, podanie, monitorowanie). Jeżeli okaże się zasadne, uwzględnione zostaną także inne kategorie kosztowe (np. opieki terminalnej). W ramach analizy zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny w celu odnalezienia innych opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozpatrywanej technologii medycznej.

Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń będzie obejmował (w zależności od przyjętej formy analizy): lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), współczynniki kosztów-efektywności (CER) oraz ceny progowe dla irynotekanu liposomowego względem tych współczynników przy uwzględnianiu aktualnego w Polsce progu opłacalności. W celu oceny niepewności uzyskiwanych wyników zostaną przeprowadzone jednokierunkowe analizy wrażliwości oraz probabilistyczna analiza wrażliwości.

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych irynotekanu liposomowego (Onivide® pegylated liposomal) w leczeniu chorych z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (o ile będzie występować współpłacenia pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych, zgodnie z wytycznymi dla analiz HTA w Polsce.

W ramach analizy zostaną określone: liczebność populacji docelowej, udziały aktualnie stosowanych schematów leczenia oraz przewidywane rozpowszechnienie na-IRI+5-FU/LV w populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Onivide®. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana z wykorzystaniem polskich danych epidemiologicznych z bazy KRN oraz na podstawie wyników cytowanego w rozdziale 5 polskiego badania COGNOSCO. Badanie to zostanie również wykorzystane do określenia aktualnego sposobu postępowania z pacjentami z populacji docelowej (udziały schematów leczenia). W ramach prac zostanie wykonane dodatkowe przeszukanie mające na celu odnalezienie alternatywnych polskich lub zagranicznych źródeł danych, które jeżeli zostaną uznane za wartościowe zostaną również uwzględnione w analizie. Na podstawie źródeł danych, jakie zostaną odnalezione w ramach dodatkowego przeszukania zostanie także określone przewidywane rozpowszechnienie na-IRI+5-FU/LV w przypadku dostępności preparatu Onivide® w Polsce. Możliwe jest też wykorzystanie innych źródeł danych jakie okażą się niezbędne w trakcie prac nad analizą, a które trudno na obecnym etapie wskazać (np. opinie ekspertów).

W ramach analizy zostaną określone parametry dotyczące dawkowania poszczególnych schematów oraz koszty ich stosowania (leki, podanie, monitorowanie). Jeżeli okaże się zasadne, uwzględnione zostaną także inne kategorie kosztowe (np. opieki terminalnej). Uwzględnione zostaną również dane o efektach zdrowotnych (czas trwania leczenia, parametry przeżycia). W ramach analizy wyznaczone będą wydatki płatnika publicznego (i pacjentów), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii leczenia chorych z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny (i pacjenci) będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem preparatu Onivide® (scenariusz nowy).

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia będą przedstawione w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (o ile takie zostaną uwzględnione). Dodatkowo zostaną przedstawione wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

9.4. Podsumowanie

Schemat planowej analizy oceny technologii medycznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Irynotekan liposomowy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL
Komparatory	Chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • schemat 5FU/LV (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia), niezależnie od protokołu dawkowania) • schemat FOLFOX (5-fluorouracyl w skojarzeniu z leukoworyną (folinianem wapnia) oraz oksaliplatyną, niezależnie od protokołu dawkowania)
Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące czasu przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) • punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR) • jakość życia
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem • SAE ogółem • Szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • lata życia (LY), • lata życia skorygowane jakością (QALY), • koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), • inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), • inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), • współczynnik kosztów-użyteczności (CUR) • współczynnik kosztów-efektywności (CER) • cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto
Analiza kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodny z dostępnymi dowodami naukowymi
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> • Dożywotni
Analiza wpływu na budżet	<ul style="list-style-type: none"> • 2-letni

10. Bibliografia

1. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 7.12.2018 r. w sprawie przeniesienia i zmiany wydanego decyzją C(2016) 6778(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Onivyde - irynotekan”. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181207143187/dec_143187_pl.pdf (3.3.2021).
2. Onivyde pegylated liposomal. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/onivyde-pegylated-liposomal-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (31.12.2020).
3. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 31.1.2019 r. w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2016)6778(final) dla „Onivyde - irynotekan”, sierociego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190131143750/dec_143750_pl.pdf (3.3.2021).
4. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 23.4.2020 r. w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2016)6778(final) dla „Onivyde pegylated liposomal - irynotekan”, sierociego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200423147786/dec_147786_pl.pdf (3.3.2021).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE0BECF68732CE608634> (2.2.2021).
6. Kieler M, Unseld M, Bianconi D, Scheithauer W, Prager GW. (2019) A real-world analysis of second-line treatment options in pancreatic cancer: liposomal-irinotecan plus 5-fluorouracil and folinic acid. *Ther Adv Med Oncol* 11:175883591985319.
7. Pancreatic cancer survival statistics & results. Dostęp: <http://www.cancercenter.com/pancreatic-cancer/statistics/tab/pancreatic-cancer-survival-statistics/> (11.12.2020).
8. SEER. Cancer stat facts: pancreas cancer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> (13.6.2017).
9. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2016.
10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul J-L, Gourgou-Bourgade S, Fouchardière C de la, Bannoun J, Bachet J-B, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, i in. (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine* 364(19):1817–1825.
11. Woźniak K, Kraj L, Jędrzejczak W. (2016) Rak trzustki - obecne standardy leczenia, perspektywy. *Onkologia po dyplomie* 1:29–33.
12. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G. (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387(10018):545–547.
13. Chen L-T, Siveke JT, Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G. (2018) Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial. *European Journal of Cancer* 105:71–78.
14. Kipps E, Young K, Starling N. (2017) Liposomal irinotecan in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer: efficacy, safety and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 9(3):159–170.
15. EMA. Orphan designation. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240cehttp://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/12/human_orphan_001006.jsp&mid=WC0b01ac058001d12bhttp://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2016/11/WC500216091.pdf (11.12.2020).
16. EMA. (2015) Public summary of opinion on orphan designation. Nanoliposomal irinotecan for the treatment of pancreatic cancer. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/12/WC500119792.pdf.
17. FDA Approves Onivyde Combo Regimen for Advanced Pancreatic Cancer. Dostęp: https://journals.lww.com/oncology-times/fulltext/2015/11250/fda_approves_onivyde_combo_regimen_for_advanced.21.aspx (7.1.2020).
18. Sesiuk A, Gośliński J. (2017) Leczenie raka trzustki - aktualne wytyczne. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/leczenie-raka-trzustki-aktualne-wytyczne/> (11.12.2020).

19. KRN, trzustka. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-trzustki/> (11.12.2020).
 20. IARC. (2020) Pancreas fact sheet. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf> (7.12.2020).
 21. SEER Explorer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/explorer/> (7.12.2020).
 22. Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, Lemmens V, Molina E, Pierannunzio D, Sant M, Trama A, Faivre J. (2015) Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCARE-5. *European Journal of Cancer* 51(15):2169–2178.
 23. AOTMiT. (2015) Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Abraxane (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/118/AWA/118_AWA_OT_4351_40_Abraxane_rak_trzustki_2015.10.23.pdf (11.12.2020).
 24. GLOBOCAN 2020. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
 25. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (23.3.2020).
 26. Więckowska B. (2015) Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. Tom I: Onkologia. Dostęp: <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2016/02/onkologiapl20150210.pdf>.
 27. KRN, nowotwory trzustki (C25-C26). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-trzustki-c25-c26/> (11.12.2020).
 28. UEG. (2016) Pancreatic cancer set to become third biggest cancer killer in EU next year. Dostęp: <https://ueg.eu/a/203>.
 29. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, Alnwick-Allu K, Hutchings A, Palaska C, Parthenaki I. (2015) A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs. *J Gastrointest Canc* 46(3):201–211.
 30. Tingstedt B, Andersson E, Flink A, Bolin K, Lindgren B, Andersson R. (2011) Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: A register-based approach. *World J Surg* 35(10):2298–2305.
 31. Muller-Nordhorn J, Bruggenjurgen B, Bohmig M, Selim D, Reich A, Noesselt L, Roll S, Wiedenmann B, Willich SN. (2005) Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 22(5):405–415.
-
33. Borowa-Mazgaj B. (2016) Rak trzustki - przyczyny oporności na chemioterapię. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 70:169–179.
 34. Wiśniowski R, Gasiński B. Nowotwory trzustki. Dostęp: <https://docplayer.pl/5358928-Nowotwory-trzustki-lek-rafal-wisniowski-lek-blazej-gasinski-beskidzkie-centrum-onkologii-bielsko-biala-oddzial-onkologiczny.html> (11.12.2020).
 35. Yeo T. (2015) Demographics, epidemiology and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Seminars in Oncology* 42(1):8–18.
 36. (2021) Wytyczne NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Pancreatic adenocarcinoma (version 2.2021). Dostęp: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (18.3.2021).
 37. Li D, Keping X, Wolff R, Abbruzzese JL. (2004) Pancreatic cancer. *The Lancet* 363:1049–1057.
 38. Brosens L, Hackeng W, Offerhaus G. (2015) Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing „landscape”. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 6(4):358–374.
 39. Wyrwicz L. *Rak trzustki - kompendium*. 2018.
 40. Morris J 4th, Wang S, Hebrok M. (2010) KRAS, Hedgehog, Wnt and the twisted developmental biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature Reviews Cancer* 10:683–695.
 41. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D. (2015) Wytyczne ESMO. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26(suppl 5):v56–v68.
 42. Vera R, Dotor E, Feliu J, González E, Laquente B, Macarulla T, Martínez E, Maurel J, Salgado M, Manzano JL. (2016) Wytyczne SEOM. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clinical and Translational Oncology* 18(12):1172–1178.
 43. Edge S, Compton C. (2010) The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* (17):1471–1474.
 44. American Joint Committee on Cancer. (2010) Pancreas Cancer Staging. 7th edition. Dostęp: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/PancreasSmall.pdf>.
 45. Peus D, Newcomb N. (2013) Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *Medical Informatics and Decision Making* 13(72):1–7.

46. Oncologypro. Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores. Dostęp: <http://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>.
47. Łacko A, Polkowski W, Reguła J. Rak trzustki i brodawki Vatera *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013* Tom 1. 2013.
48. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. (2007) Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system - report from the National Cancer Database. *CANCER* 110(4):738–744.
49. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Clifford YK. (2007) National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Annals of Surgery* 246(2):173–180.
50. Kanji ZS, Gallinger S. (2013) Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Canadian Medical Association Journal* 185(14):1219–1226.
51. Rogowska A. (2009) Gruczolakorak trzustki. *Postępy Nauk Medycznych* 2:123–130.
52. ChPL Onivyde pegylated liposomal (irinotekan liposomowy). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf (19.1.2021).
53. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, Lau MW, Johnson T, Krishnamurthi S, Moravek C, O'Reilly EM, Philip PA, Pant S, Shah MA, i in. (2020) Wytyczne ASCO. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *JCO* 38(27):3217–3230.
54. Moore M, Goldstein D. (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25(15):1960–1966.
55. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, Zalewski P, Do T, Cano P, Lam WYH, Dowden S, Grassin H, Stewart J, Moore M. (2016) PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 34(32):3914–3920.
56. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, G?rner M, M?lle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, D?rken B, Pelzer U. (2014) Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *Journal of Clinical Oncology* 32(23):2423–2429.
57. (2021) Oncoreview. Zeszyt 1(1)/2021. Dostęp: <http://najczesciej-czytane.mededu.pl/oncoreview/summary/6-oncoreview/> (18.3.2021).
58. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), enter for Biologics Evaluation and Research (CBER). (2007) Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (11.12.2020).
59. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45(2):228–247.
60. Kłęczar-Domańska E. (2003) Good Clinical Practice - Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane to nie to samo. *Gazeta Lekarska*.
61. Winter K, Talar-Wojnarowska R, Dąbrowski A, Degowska M, Durlik M. (2019) Wytyczne PKT. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club. *Gastroenterology Review* 14(1):1–18.
62. (2020) Wytyczne AHS. Adenocarcinoma of the pancreas. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi006-pancreas.pdf> (7.12.2020).
63. Sohal D, Mangu P, Khorana A. (2018) Wytyczne ASCO. Metastatic pancreatic cancer: ASCO Clinical Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 36(24):2545–2558.
64. Sohal D, Mangu P, Khorana A. (2016) Wytyczne ASCO. Metastatic pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 34(23):2784–2798.
65. ESMO Guidelines Committee. (2017) Wytyczne ESMO. Appendix 6: Cancer of the pancreas: MCBS eUpdate published online 20 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines?Gastrointestinal-Cancers). *Annals of Oncology* 28(Supplement 4):iv 157.
66. ESMO. (2019) Wytyczne ESMO. Cancer of the pancreas treatment recommendations. Dostęp: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Cancer-of-the-Pancreas-Treatment-Recommendations> (11.12.2020).
67. (2001) Wytyczne NICE. Guidance on the use of gemcitabine for the treatment of pancreatic cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta25> (11.12.2020).
68. (2015) Wytyczne NICE. Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta360> (11.12.2020).
69. (2017) Wytyczne NICE. Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440> (11.12.2020).

70. (2018) Wytyczne NICE. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85> (11.12.2020).
71. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
72. Obwieszczenie Ministra z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/4ffea408-99c5-4cf8-ad53-06d92c715985> (20.2.2020).
73. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>.
74. Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw. Dostęp: dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1200/D2017000120001.pdf (11.12.2020).
75. Opinia Rady Przejrzystości nr 107/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Onivyde (irynotekan liposomowy) we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/076/ORP/U_19_162_180521_opinia_107_Onivyde_RDTL.pdf (11.12.2020).
76. Opinia nr 17/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Onivyde (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 50 mg/10 ml, we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/076/REK/Rdtl_17_2018_Onivyde.pdf (11.12.2020).
77. (2017) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440> (11.12.2020).
78. NICE. (2020) Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine. Technology appraisal guidance [TA440]. Review decision - December 2020. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440/evidence/review-decision-december-2020-8952598189?tab=evidence> (18.3.2021).
79. (2017) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/liposomal_irinotecan_Onivyde_FINAL_Feb_2017_for_website.pdf (12.11.2020).
80. (2017) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2757887/fr/onivyde-19042017-avis-ct15794 (11.12.2020).
81. (2017) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_irinotecan_liposome_onivyde_mpc_fn_rec.pdf (1.12.2020).
82. (2016) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/first-time-decisions-not-to-recommend-2016-11.pdf> (11.12.2020).
83. (2018) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/irinotecan-psd-march-2018.pdf> (11.12.2020).
84. (2016) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/irinotecan-nanoliposomal-psd-november-2016.pdf> (11.12.2020).
85. (2018) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Onivyde. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/subsequent-decisions-not-to-recommend-03-2018.pdf> (11.12.2020).
86. (2021) Załącznik do Uchwały RM w sprawie dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/b5f91f8f-cf1d-45ba-b3ea-2bead5cb6e2d>.
87. Piekłak M, Pałka K, Frelas K, Rumiancew K, Kielczewski T, Kamińska E, Marciniak A, Smaga A. (2020) Choroby rzadkie - dostępność terapii: przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski. Domański Zakrzewski Palinka sp. k., PEX PharmaSequence Sp. z o.o. Dostęp: <https://www.dzp.pl/files/shares/Publikacje/Raport%20Choroby%20rzadkie%20dost%C4%99pno%C5%9B%C4%87%20terapii%20przegl%C4%85d%20polskich%20rozwi%C4%85za%C5%84%20i%20rekomendacje%20dla%20Polski.pdf> (8.3.2021).
88. Choroby rzadkie -diagnostyka i leki dedykowane ich terapii - wyzwania dla Polski 2021. Dostęp: https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2020/12/MHI-8_dodatek.pdf (28.1.2021).
89. Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich> (29.1.2020).
90. COGNOSCO. (2019) Aktualna praktyka kliniczna - Leczenie i diagnostyka raka gruczołowego trzustki. Raport z badania przeprowadzonego dla firmy Shire - listopad 2019 [dane poufne].

92. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). v 3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/#>.
93. Vogel A, Ciardiello F, Hubner RA, Blanc J-F, Carrato A, Yang Y, Patel DA, Ektare V, Jong FA de, Gill S. (2016) Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer – A comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatin- and/or irinotecan-containing regimens. *Cancer Treatment Reviews* 50:142–147.
94. ChPL 5-Fluorouracil-Ebewe (5-fluorouracyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9034-c> (19.2.2021).
95. ChPL Fluorouracil medac (5-fluorouracyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9321-c> (19.2.2021).
96. ChPL Fluorouracil Accord (5-fluorouracyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=22522-c> (19.2.2021).
97. ChPL Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1249-c> (19.2.2021).
98. ChPL Calcium Folate Kabi (folinian wapnia). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=35711-c> (9.12.2020).
99. ChPL Calcium folinate Sandoz (folinian wapnia). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=35593-c> (19.2.2021).
100. ChPL Leucovorin Ca Teva (folinian wapnia). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=22524-c> (9.12.2020).
101. ChPL Levofolic (l-folinian disodu). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19451-c> (19.2.2021).
102. ChPL Oxaliplatin-Ebewe (oksaliplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24900-c> (9.12.2020).
103. ChPL Oxaliplatin Kabi (oksaliplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23134-c> (19.2.2021).
104. ChPL Oxaliplatinum Accord (oksaliplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23092-c> (19.2.2021).
105. ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/> (30.11.2016).
106. European Medicines Agency. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu> (7.1.2021).
107. AOTMiT. (2020) Opinia 150/2020 z dnia 10 listopada 2020 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/258/REK/RDTL_150_2020_Keytruda_zaczernienia_BIP.pdf (7.1.2021).
108. AOTMiT. (2020) Opinia nr 136/2020 z dnia 19 października 2020 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu rak trzustki (ICD-10: C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/244/REK/136_2020_Keytruda.pdf (7.1.2020).
109. AOTMiT. (2020) Opinia nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparib) we wskazaniu rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/215/REK/124_2020_Lynparza.pdf (7.1.2020).
110. AOTMiT. (2020) Opinia 113/2020 z dnia 18 września 2020 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Abraxane (nab-paklitaksel), we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: CD25) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/196/REK/2020_09_18_Opinia_RDTL_nr_113_2020_Abraxane_czarna_BIP.pdf (7.1.2021).
111. NICE. (2020) Eryaspase with chemotherapy for previously treated advanced or metastatic pancreatic cancer [ID3781]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10637> (7.1.2020).

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel


Tabela 1.	Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe trzustki (ICD-10 C25) w Polsce w roku 2018 wg KRN [25].....	19
Tabela 2.	Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów z nowotworem złośliwym trzustki według KRN [27].....	19
Tabela 3.	Wysokość koszty bezpośrednich i pośrednich raka trzustki w Szwecji i Niemczech [30, 31].....	21
Tabela 4.	Zespoły genetyczne predysponujące do powstania raka trzustki [19].....	23
Tabela 5.	Badania obrazowe w diagnostyce raka trzustki [9].....	26
Tabela 6.	Klasyfikacja TNM raka trzustki – 2010 r. [43, 44].....	28
Tabela 7.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka trzustki [36, 43, 44].....	28
Tabela 8.	Skale oceniające sprawność pacjenta z chorobą nowotworową [45, 46].....	29
Tabela 9.	Pięcioletnie przeżycie u pacjentów z nowotworem trzustki [48].....	31
Tabela 10.	Dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu raka trzustki w zależności od stopnia zaawansowania choroby [50].....	32
Tabela 11.	Metody leczenia chirurgicznego resekcyjnego raka trzustki w zależności od lokalizacji nowotworu [34].....	32
Tabela 12.	Przykładowe schematy chemioterapii stosowane w leczeniu gruczolakoraka trzustki [14, 47, 52].....	33
Tabela 13.	Kryteria oceny skuteczność terapii onkologicznych wg FDA i RECIST [58, 59].....	36
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w raku trzustki.....	38
Tabela 15.	Zalecane schematy leczenia pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki według odnalezionych wytycznych.....	42
Tabela 16.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w uogólnionym gruczolakoraku trzustki [71–73].....	45
Tabela 17.	Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie finansowania irynotekanu liposomowego w leczeniu raka trzustki z przerzutami.....	46
		
Tabela 19.	Częstość działań niepożądanych zgłaszanych podczas terapii irynotekaniem liposomowym [52].....	57
Tabela 20.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas terapii 5-fluorouracylem [95–97].....	59
Tabela 21.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających fluorouracyl [71, 73, 95–97]...59	
Tabela 22.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania terapii skojarzonej leukoworyny i 5FU [98–102].....	61
Tabela 23.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających leukoworynę [71, 73, 98–102].....	61
Tabela 24.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii oksaliplatyną [103–105].....	63
Tabela 25.	Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów zawierających oksaliplatynę [71, 73, 103–105].....	63
Tabela 26.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	67
Tabela 27.	Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów wykorzystywanych w Polsce w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie [71–73].....	75
Tabela 28.	Zmiany w rozpowszechnieniu terapii dla II i III linii leczenia uogólnionego gruczolakoraka trzustki po refundacji irynotekanu liposomowego [32].....	79
Tabela 29.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy otoczenia konkurencyjnego dla terapii nal-IRI+5FU/LV.....	80
Tabela 30.	Badania kliniczne dla ≥I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem trzustki [106].....	82

Tabela 31. Badania kliniczne dla ≥II linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem trzustki [106]	85
Tabela 32. Status rejestracyjny dotychczas badanych cząsteczek w raku trzustki [71, 107]	90
Tabela 33. Zestawienie odnalezionych rekomendacji finansowych HTA w populacji potencjalnie obejmującej populację docelową.....	93

Spis wykresów

Wykres 1. Zapadalność oraz umieralność w zależności od wieku pacjentów na podstawie danych z SEER z lat 2013–2017 [8].....	17
Wykres 2. Przeżycie pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki na podstawie danych SEER z lat 2000–2015 [7].....	17
Wykres 3. Odsetek 1-rocznych oraz 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem trzustki w latach 2000–2007 na podstawie wyników badania EURO CARE-5 w podziale na regiony Europy [22].....	18
Wykres 4. Miesięczne koszty bezpośrednie przypadające na jednego pacjenta z rakiem trzustki w zależności od stadium zaawansowania nowotworu [30]	21
Wykres 5. Łączne koszty bezpośrednie przypadające na jednego pacjenta z rakiem trzustki w okresie pozostałego życia w zależności od stadium zaawansowania nowotworu [30]	22
Wykres 6. Przeżywalność wśród pacjentów z gruczolakiem trzustki w okresie 5 lat [49].....	31
Wykres 7. Schematy terapeutyczne stosowane w II linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki w populacji docelowej (dane COGNOSCO 2019) [90].....	52
Wykres 8. Schematy terapeutyczne stosowane w III linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki w populacji docelowej (dane COGNOSCO 2019) [90].....	52
Wykres 9. Podsumowanie informacji dotyczących rejestracji zbadanych cząsteczek w raku trzustki	89

Spis rysunków

Rysunek 1. Rozwój gruczolaka trzustki poprzez progresję śródnamionkowych neoplazji trzustkowych na podstawie pracy Morris 2010 [40].....	25
Rysunek 2. Klasyfikacja kliniczna gruczolaka trzustki [36]	28
Rysunek 3. Postępy w leczeniu uogólnionego raka trzustki na podstawie Sesiuk 2017 [18]	36
Rysunek 4. Poglądowy algorytm postępowania w nieuogólnionym raku trzustki na podstawie wytycznych praktyki klinicznej.....	40

Aneks A. Dodatkowe dane

A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 27.

Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów wykorzystywanych w Polsce w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie [71–73]

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja*	Poziom odpłatności
Chemioterapia						
Irynotekan liposomowy	Onivyde pegylated liposomal	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5FU i LV u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie 	koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji / 4,3 mg/ml	Rpz	x	100%
	5-Fluorouracil-Ebewe	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki 	roztwór do wstrzykiwań i infuzji / 500 mg ^a	Rp	✓	bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.26.
	Fluorouracil medac	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i okrężnicy, samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym 	roztwór do wstrzykiwań / 50 mg/ml		✓	
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy, w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, w leczeniu zaawansowanego raka przełyku, w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami, jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi, w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych, w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego 	roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 50 mg/ml		✓	

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja*	Poziom odpłatności	
Leukoworyna (folinian wapnia)	Calciumfolinat-Ebewe	<ul style="list-style-type: none"> w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat stosowany w terapii cytotoksycznej oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego u pacjentów dorosłych i dzieci w skojarzeniu z 5FU w leczeniu cytotoksycznym ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci; w terapii skojarzonej z 5FU w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego 	kapsułki twarde / 15 mg	Rp	✓	bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.0.02 oraz WLR A w nowotworach złośliwych	
	Levofolic ^b		Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 50 mg/ml		✓	bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.0.01	
	Calcium folinate Sandoz		roztwór do wstrzykiwań lub infuzji / 10 mg/ml		✓	bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.0.02	
	Calcium Folate Kabi				x	100%	
	Leucovorin Ca Teva		roztwór do wstrzykiwań / 10 mg/ml		x	100%	
Oksaliplatyna	Oxaliplatinum Accord	<ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z 5FU i LV w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego i w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami 	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 5 mg/ml	Lz	✓	bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.46.	
	Oxaliplatin Kabi				x	100%	
	Oxaliplatin-Ebewe						
Kapecytabina	Capecitabine Accord	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Duke'a) u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny w skojarzeniu z docetakselem u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego (zawierającego antracykliny) w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane 	tabletki powlekane / 150 mg, 300 mg, 500 mg ^c	Rpz	✓	bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.5b	
	Encansya						
	Capecitabine medac				x	100%	
	Capecitabine LEK-AM				tabletki powlekane / 500 mg		
	Capecitabine Glenmark						
	Xeloda						
	Capecitabine Zentiva				tabletki powlekane / 150 mg, 500 mg ^d	x	100%
Capecitalox							
Capectiabine Teva							
Irinotekan	Irinotecan Seacross			Rp	x	100%	

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja*	Poziom odpłatności
	Irinotecan medac	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy w skojarzeniu z 5FU i LV u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii w związku z zaawansowanym rakiem lub w monoterapii u pacjentów po bezskutecznym leczeniu 5FU w skojarzeniu z cetuksymabem wskazany jest do stosowania w leczeniu pacjentów z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu wskazującym na przerzutowy rak okrężnicy lub odbytnicy z genem KRAS typu dzikiego, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii w związku z rakiem przerzutowym, lub po bezskutecznej terapii cytostaticznej z udziałem irinotekanu 	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 20 mg/ml	Lz	x	100%
	Irinotecan Kabi			Rp	✓	bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.35
	Irinotecan Ebewe			Lz	x	100%
	Campto			Rp	✓	bezpłatnie WLR C: wskazania wymienione w załączniku C.35
	Irinotecan Accord					
	Irynotekan chlorowodoru QILU	<ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z 5FU i LV oraz bewacyzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka odbytnicy lub okrężnicy w skojarzeniu z kapecytabiną oraz z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego nabłonkowego raka okrężnicy i odbytnicy 	Lz	x	100%	
Terapie celowane dla wybranych pacjentów						
Pembrolizumab	Keytruda	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H, <i>microsatellite instability-high</i>) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, <i>mismatch repair deficient</i>) czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, klasyczny chłoniak Hodgkina, rak urotelialny, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, rak nerkowokomórkowy^e 	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji / 50 mg	Rpz	x	100%
Olaparyb	Lynparza	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi, rak gruczołu krokowego^e 	tabletki powlekane / 50 mg, 100 mg, 150 mg	Rpz	x	100%

Lek	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	KD	Refundacja*	Poziom odpłatności
Entrektytib	Rozlytrek	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii, w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK oraz dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych zROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 	kapsułki twarde / 100 mg, 200 mg	Rpz	x	100%
Larotrektytib	Vittrakvi	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz-nie mają zadowalających opcji leczenia. 	kapsułki twarde / 25 mg, 100 mg <hr/> roztwór doustny / 20 mg/ml	Rp	x	100%

STAN NA DZIEŃ: 18.03.2021 r.

✓ – Refundowany ze środków publicznych; ✗ – Nierefundowany ze środków publicznych; WLR – wykaz leków refundowanych, C – chemioterapia, Rp – leki wydawane na receptę; Lz – do stosowania w lecznictwie zamkniętym.

*Dotyczy refundacji w uogólnionym gruczolaku trzustki.

a) Według aktualnego obwieszczenia, refundowane dawki to 1000 mg oraz 50 mg/ml.

b) Kwas lewofolinowy (izomer kwasu folinowego).

c) W przypadku produktu leczniczego Encansya refundacja obejmuje wyłącznie preparaty w dawce 150 mg i 500 mg.

d) W przypadku produktu leczniczego Xeloda refundacja obejmuje wyłącznie preparat w dawce 500 mg.

e) Pominięto prezentację szczegółów dla innych wskazań niż nowotwory układu pokarmowego.

A.2. Dodatkowe dane dla zastępowalności terapii po refundacji naI-IRI

Tabela 28.

Zmiany w rozpowszechnieniu terapii dla II i III linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki po refundacji irynotekanu liposomowego [32]

Terapia	II linia leczenia			III linia leczenia		
	Przed refundacją naI-IRI	Po refundacji naI-IRI	Zmiana	Przed refundacją naI-IRI	Po refundacji naI-IRI	Zmiana
naI-IRI + FU/LV	0,00%	37,00%	37,00%	0,00%	37,00%	37,00%
5-FU/LV	11,10%	6,20%	-4,90%	19,40%	9,30%	-10,10%
FOLFOX	38,30%	21,60%	-16,70%	26,50%	12,80%	-13,70%
FOLFIRI	20,20%	11,30%	-8,90%	24,50%	11,80%	-12,70%
FOLFIRINOX	15,10%	8,50%	-6,60%	1,00%	0,50%	-0,50%
GEM monoterapia	4,00%	4,00%	0,00%	8,20%	8,20%	0,00%
GEM + nabPTX	1,00%	1,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
GEM + cisplatyna	3,00%	3,00%	0,00%	5,10%	5,10%	0,00%
GEM + kapecytabina	1,00%	1,00%	0,00%	1,00%	1,00%	0,00%
GEM + oksaliplatyna	0,20%	0,20%	0,00%	4,10%	4,10%	0,00%
GEM + erlotynib	0,00%	0,00%	0,00%	1,00%	1,00%	0,00%
CPE monoterapia	6,00%	6,00%	0,00%	9,20%	9,20%	0,00%

Aneks B. Otoczenie konkurencyjne (*horizon scanning*)

B.1. Badania kliniczne nowych cząsteczek

W celu identyfikacji terapii, które potencjalnie mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu populacji docelowej, dokonano wyszukiwania na stronie ClinicalTrials.gov [105]. W ramach przeprowadzonej analizy poszukiwano badań, w których badanymi terapiami mogli być objęci dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem trzustki, z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie stosowanej w stadium uogólnienia. W analizie uwzględniono badania przeprowadzone w populacji szerszej niż ww., w szczególności pod względem stadium zaawansowania nowotworu oraz uprzednich linii leczenia, pod warunkiem istnienia przesłanek, że obejmowały one przynajmniej częściowo populację docelową. Szczegółowe kryteria włączenia badań do analizy otoczenia konkurencyjnego zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 29). Na stronie ClinicalTrials.gov zidentyfikowano łącznie 111 badań, w których potencjalnie mogli uczestniczyć pacjenci populacji docelowej, z czego 55 badań dotyczyło \geq I linii leczenia raka trzustki u dorosłych (Tabela 30), natomiast 56 – \geq II linii leczenia (Tabela 31).

Tabela 29.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy otoczenia konkurencyjnego dla terapii naI-IRI+5FU/LV

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki. <i>Do analizy włączano również badania przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów z rakiem trzustki (np. pod względem stadium zaawansowania, typu histologicznego oraz rodzaju uprzedniego leczenia), pod warunkiem istnienia przesłanek, że do badania kwalifikowali się również pacjenci ww. populacji.</i>	Badania przeprowadzone w populacji: <ul style="list-style-type: none"> • liczącej \leq5 pacjentów, • mieszanej pod względem lokalizacji choroby nowotworowej, o ile pacjenci z rakiem trzustki nie stanowili odrębnej kohorty, • stosującej w I linii leczenia w stadium uogólnionym inne niż gemcytabina opcje terapeutyczne (np. wyłącznie FOLFIRINOX), • uprzednio nieleczonej systemowo lub nieleczonej systemowo w stadium uogólnionym, • o innym typie histologicznym nowotworu niż gruczolakorak (np. rak neuroendokrynny lub nabłonkowy trzustki)
Interwencja	Dowolna, za wyjątkiem zdefiniowanych w kryteriach wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia \pm terapia systemowa, • zabiegi chirurgiczne \pm terapia systemowa, • chemioterapia dopasowywana indywidualnie dla każdego pacjenta, • immunoterapia z wykorzystaniem CAR-T, przeszczep komórek dendrytycznych lub komórek NK, • terapia podtrzymująca (<i>maintenance therapy</i>).
Komparator	Dowolny	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Dowolne, związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Nie zdefiniowano.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne (randomizowane lub nierandomizowane), • Badania zakończone^a lub aktywne, nierekrutujące 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne, • Badania rekrutujące, przed rekrutacją lub o nieznanym statusie

Jako słów kluczowych w przeszukaniu użyto zapytań „metastatic pancreatic cancer” oraz „metastatic pancrea ic adenocarcinoma”.

a) W tym badania ukończone (*completed*) lub zakończone przedwcześnie (*terminated*) oraz przerwane (*withdrawn*).

Badania dla \geq I linii leczenia

Łącznie odnaleziono 55 badań dla \geq I linii leczenia raka trzustki, z czego większość stanowiły nRCT fazy I i/lub II, przeprowadzone na stosunkowo nielicznych grupach pacjentów. Łącznie zidentyfikowano 15 RCT, 10 badań przeprowadzonych na grupie \geq 100 pacjentów oraz 3 badania fazy III. W badaniach oceniano przede wszystkim terapię skojarzoną gemcytabiną z innymi cząsteczkami (23 badania), w tym w szczególności z innymi chemioterapeutykami (np. docetaksel, cisplatyna, kapecytabina, nab-paklitaksel), inhibitorami EGFR (np. erlotynib), inhibitorami VEGF (np. wandetanib), terapiami celowanymi (np. pimasertyb, galunisertyb, cerytynib), przeciwciałami (np. wolocyksymab, kliwatuzumab), szczepionkami lub innymi substancjami (np. metformina, witamina C). Drugą najczęściej badaną terapią była kapecytabina stosowana w skojarzeniu z innymi z lekami, w tym z cetuksymabem i ewerolimusem, ruksolitynibem, oksaliplatyną oraz tosedostatem. Ponadto ocenie poddano również skuteczność w leczeniu raka trzustki nowych terapii, takich jak np. akalabrutynib, pembrolizumab, bortezumab, ipilimumab, dewimistat, ensytuksymab, lebutezumab (Tabela 30).

Badania dla \geq II linii leczenia

Spośród odnalezionych 56 badań dla \geq II linii leczenia raka trzustki, zdecydowaną większość stanowiły nRCT fazy I i/lub II, przeprowadzone na stosunkowo nielicznych grupach pacjentów. Łącznie zidentyfikowano 14 RCT, 10 badań przeprowadzonych na grupie \geq 100 pacjentów oraz 4 badania fazy III. Na chwilę obecną największą liczbę badań dla \geq II linii leczenia raka trzustki przeprowadzono dla schematów terapeutycznych zawierających fluoropirymidynę, tj. 5-fluorouracyl (12 badań) lub kapecytabinę (7 badań). W drugiej kolejności w terapii raka trzustki badano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (3 badania) oraz selumetynibu (4 badania). Pozostałe substancje opisywano w pojedynczych próbach klinicznych, które dedykowane były ocenie m.in. abemacyklibu, samotolizybu, olaparybu, sunitnibu, transtuzumabu i innych.

Tabela 30.
Badania kliniczne dla ≥1 linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem trzustki [105]

Terapia	NCT	Populacja (uprzednie leczenie)	N	Typ badania	Faza	Etap badania (dostępne wyniki*)	Data rozpoczęcia / zakończenia (sponsor)
Badania randomizowane							
Akalabrutynib Akalabrutynib+pembrolizumab	NCT02362048	• ≥1 linia uprzedniego leczenia nieresekcyjnego PC lub mPC (lub uprzedni brak kwalifikacji do CT)	77	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	V 2015 / III 2017 (Acerata Pharma BV)
BP-C1 BP-C1+BP-C2	NCT03627390	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	16	RCT, OL	II	Zakończone (NIE)	XII 2014 / III 2016 (Meabco A/S)
CPE+ruksolitynib CPE (+PLC)	NCT02119663	• I uprzednia linia leczenia laPC lub mPC	86	RCT, DB	III	Przedwcześnie zakończone (TAK)	VI 2014 / X 2016 (Incyte)
CPE+ruksolitynib CPE (+PLC)	NCT02117479	• I uprzednia linia leczenia laPC lub mPC	321	RCT, DB	III	Przedwcześnie zakończone (TAK)	III 2014 / XII 2016 (Incyte)
Dynacyklib+MK2206	NCT01783171	• I uprzednia linia leczenia lub odmowa leczenia PC	42	RCT, OL	I	Zakończone (NIE)	I 2013 / VII 2016 (National Cancer Institute)
Durwalumab+tremelimumab Durwalumab	NCT02558894	• ≤I uprzednia linia leczenia mPC	65	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	XI 2015 / VI 2017 (AstraZeneca)
GEM+ERL+metformina GEM+ERL (+PLC)	NCT01210911	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	120	RCT, DB	II	Zakończone (TAK)	VIII 2010 / IV 2014 (AMC-UvA)
GEM+pimasertyb Pimasertyb (+PLC)	NCT01016483	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	141	RCT, DB	I/II	Zakończone (TAK)	XI 2009 / IV 2015 (EMD Soreno)
GEM+galunisertyb Galunisertyb (+PLC)	NCT01373164	• brak ograniczeń co do liczby uprzednich linii leczenia	170	RCT, DB	I/II	Zakończone (TAK)	VI 2011 / XII 2016 (Eli Lilly)
GEM+rabusertyb GEM	NCT00839332	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	157	RCT, OL	I/II	Zakończone (TAK)	II 2009 / XII 2013 (Eli Lilly)
GEM+cisplatyna+weliparyb GEM+cisplatyna weliparyb	NCT01585805	• 0–II uprzednie linie leczenia laPC lub mPC	107	RCT, OL	II	Aktywne, nierekrutujące (TAK)	IV 2012 / XII 2021 (National Cancer Institute)
GEM+ 90Y-kiwatuzumab tetraksetanu GEM (+PLC)	NCT01956812	• ≥II linie leczenia w stadium nieresekcyjnym PC, laPC lub mPC	334	RCT, DB	III	Przedwcześnie zakończone (TAK)	XII 2013 / XI 2016 (Immunomedics)
GEM+ERL+OXA GEM+ERL	NCT00564720	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	140	RCT, OL	II	Przedwcześnie zakończone (NIE)	XII 2006 / III 2011 (Hellenic Oncology Research Group)
GVAX+cyklofosfamid+CRS-207 GVAX+cyklofosfamid	NCT01417000	• ≥1 linia leczenia mPC lub brak kwalifikacji do CT	93	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	IX 2011 / II 2017 (Aduro Biotech)

Terapia	NCT	Populacja (uprzednie leczenie)	N	Typ badania	Faza	Etap badania (dostępne wyniki*)	Data rozpoczęcia / zakończenia (sponsor)
Ipilimumab+szczepionka Ipilimumab	NCT00836407	• nieresekcyjny PC lub IaPC lub mPC uprzednio leczony lub nie	30	RCT, OL	I	Zakończone (TAK)	II 2009 / VII 2012 (Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center)
Badania nierandomizowane							
90Y-kliwatumab tetraksetanu	NCT00597129	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	21	nRCT	I/II	Zakończone (NIE)	VIII 2004 / X 2007 (Immunomedics)
Bortezomib+karboplatyna	NCT00416793	• I uprzednia linia leczenia IaPC lub mPC	9	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	XII 2006 / XII 2009 (National Cancer Institute)
Bewacyzumab+ERL	NCT00365144	• IaPC lub mPC uprzednio leczone I-III liniami, w tym \geq linia oparta o GEM	36	nRCT	II	Zakończone (TAK)	II 2006 / III 2010 (University of California)
CG820+CG2505	NCT00245362	• nieresekcyjny PC lub MPC uprzednio leczony lub nie	50	nRCT	II	Zakończone (TAK)	VI 2002 / VI 2004 (Cell Genesys)
CPE+CTX+EVE	NCT01077986	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	35	nRCT	I/II	Zakończone (NIE)	VIII 2009 / VIII 2011 (AMC-UvA)
CPE+tosedostat	NCT02352831	• mPC uprzednio leczony GEM lub odmowa leczenia GEM	16	nRCT	I/II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	VIII 2015 / X 2018 (Washington University School of Medicine)
CPE+OXA	NCT00585078	• \leq I uprzednia linia leczenia nieresekcyjnego PC lub mPC	40	nRCT	II	Zakończone (TAK)	V 2004 / XII 2011 (Beth Israel Deaconess Medical Center)
Dewimistat	NCT01839981	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	10	nRCT	I	Zakończone (NIE)	VII 2013 / X 2015 (Wake Forest University Health Sciences)
Denileukin difitox	NCT00726037	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	7	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	X 2008 / I 2012 (Loyola University)
DTX+alwocydib	NCT00331682	• I uprzednia linia leczenia mPC lub CT we wcześniejszym stadium choroby	10	nRCT	II	Zakończone (TAK)	III 2006 / V 2008 (National Cancer Institute)
Durwalumab+AZD5069	NCT02583477	• \leq I uprzednia linia leczenia mPC	23	nRCT	I/II	Zakończone (TAK)	III 2016 / VIII 2018 (AstraZeneca)
Egzatekan	NCT00003951	• 0-I uprzednie linie leczenia mPC	37	nRCT	II	Zakończone (NIE)	VI 1999 / IV 2005 (Daiichi Sankyo)
Ensytuksymab	NCT01040000	• IaPC lub mPC z progresją po I linii leczenia	94	nRCT	I/II	Zakończone (TAK ^a)	I 2012 / III 2017 (Precision Biologic)
mFOLFOX6+buparlizyb	NCT01571024	• brak ograniczeń dla uprzednich linii leczenia	17	nRCT	I	Zakończone (NIE)	V 2012 / III 2016 (UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center)
mFOLOFX6+weliparyb	NCT01489865	• dopuszczalne uprzednie leczenie mPC	64	nRCT	I/II	Aktywne, nierekrutujące (NIE)	II 2011 / XII 2020 (Georgetown University)
Gefitynib+DTX	NCT00137761	• uprzednie leczenie GEM w dowolnym stadium	32	nRCT	II	Zakończone (NIE)	X 2004 / III 2009 (Dana-Farber Cancer Institute)
GEM+DTX+CPE	NCT00996333	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	46	nRCT	II	Zakończone (TAK)	VI 2003 / XI 2014 (Columbia Univ.)
GEM+RX-0201	NCT01028495	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	31	nRCT	II	Zakończone (NIE)	V 2009 / VIII 2012 (Rexahn Pharm.)
GEM+ERL+VIT C	NCT00954525	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	14	nRCT	I	Zakończone (TAK)	VII 2009 / XII 2011 (Sidney Kimmel Cancer Center)
GEM+cisplatyna+celekoksyb	NCT00176813	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	5	nRCT	II	Zakończone (NIE)	III 2003 / XI 2006 (University of Michigan Rogel Cancer Center)

Terapia	NCT	Populacja (uprzednie leczenie)	N	Typ badania	Faza	Etap badania (dostępne wyniki*)	Data rozpoczęcia / zakończenia (sponsor)
GEM+wolocyksymab	NCT00401570	• dopuszczalne uprzednie leczenie	40	nRCT	II	Zakończone (NIE)	III 2005 / VI 2008 (AbbVie)
GEM+5FU/LV	NCT00919282	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	78	nRCT	II	Zakończone (NIE)	IX 1997 / XII 2002 (CONKO-Studiengruppe)
GEM+sonidegib	NCT01487785	• laPC lub mPC uprzednio leczony lub nie	18	nRCT	I	Zakończone (TAK)	III 2012 / VII 2014 (Novartis Pharmaceuticals)
GEM +7-hydroksystaurosporyna	NCT00039403	• ≤II uprzednie linie leczenia resekcyjnego lub nieresekcyjnego PC lub mPC	30	nRCT	I	Zakończone (NIE)	IV 2002 / V 2006 (National Cancer Institute)
GEM+nabPTX+cerytynib	NCT02227940	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	38	nRCT	I	Zakończone (NIE)	I 2015 / II 2019 (Roswell Park Cancer Institute)
GEM+EVE	NCT00560963	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	21	nRCT	I/II	Zakończone (TAK)	X 2007 / I 2011 (Novartis Pharmaceuticals)
GEM+szczepionka	NCT00655785	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	17	nRCT	I/II	Zakończone (NIE)	IX 2007 / III 2013 (Fukushima Medical University)
GEM+nabPTX+VCN-01	NCT02045589	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	8	nRCT	I	Zakończone (NIE)	I 2014 / IX 20108 (VCN Biosciences)
GEM+galunisertyb	NCT02154646	• dopuszczalne uprzednie leczenie mPC	6	nRCT	I	Zakończone (NIE)	V 2014 / VII 2015 (Eli Lilly)
GEM+CPE+wandetanib	NCT00681798	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	8	nRCT	I	Zakończone (TAK)	VII 2006 / VI 2009 (Sanofi)
GEM+ LY2090314							
GEM+nabPTX+ LY2090314	NCT01632306	• dopuszczalna uprzednia terapia GEM lub FOLFIRONOX w stadium mPC	13	nRCT	I/II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	III 2013 / VI 2015 (Eli Lilly)
FOLFOX+ LY2090314							
Ifosfamid+mitomycyna C	NCT00967291	• uprzednie leczenie GEM w dowolnym stadium	21	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (NIE)	III 2006 / VI 2008 (IRCCS San Raffaele)
IRI+OXA+CTX	NCT00871169	• 0-II linie uprzedniego leczenia laPC lub mPC	61	nRCT	II	Zakończone (NIE)	X 2008 / IV 2015 (New Mexico Cancer Care Alliance)
Ipilimumab	NCT00112580	• dopuszczalne uprzednie leczenie mPC	82	nRCT	II	Zakończone (TAK)	VII 2005 / VI 2009 (Bristol-Myers-Squibb)
Kabozantynib+ERL	NCT03213626	• dopuszczalne uprzednie leczenie mPC	7	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	X 2017 / XI 2019 (Patrick Joseph Loehrer Sr.)
Labetuzumab	NCT00041639	• dopuszczalne uprzednie leczenie laPC lub mPC	75	nRCT	I/II	Zakończone (NIE)	I 2000 / XII 2003 (Immunomedics)
Napabukazyina+SC	NCT02231723	• 0-I uprzednie linie leczenia mPC (w zależności od schematu SC)	139	nRCT	I	Zakończone (NIE)	VIII 2014 / VI 2020 (Sumitomo Dainippon Pharma Oncology)
Palbocyklib+nabPTX	NCT02501902	• dopuszczalne uprzednie leczenie mPC	76	nRCT	I	Zakończone (TAK*)	XI 2015 / XII 2018 (Pfizer)
Pentamidyna+SC	NCT00810953	• brak informacji o uprzednich liniach leczenia	10	nRCT	I/II	Zakończone (NIE)	I 2009 / VI 2011 (Oncozyme Pharma)
Triapina	NCT00085371	• brak uprzedniego leczenia lub I linia leczenia oparta o GEM	116	nRCT	II	Zakończone (NIE)	VII 2004 / VII 2006 (National Cancer Institute)

CTX – cetuksymab; CPE – kapecytabina; DTX – docetaksel; DB – badanie podwójnie zaślepienie (*double-blind*); EVE – ewerolimus; ERL – erlotynib; GEM – gemcytabina; IRI – irynotekan; laPC – miejscowo zaawansowany rak trzustki (*locally advanced*); mPC – uogólniony rak trzustki (*metastatic*); nRCT – badanie nierandomizowane (*non-randomized clinical trial*); OL – badanie niezaślepienie (*open-label*); OXA – okasliplatyna; PC – rak trzustki (*pancreatic cancer*); PLC – placebo; RCT – badanie randomizowane (*randomized clinical trial*); SC – standardowa chemioterapia

*Wyłącznie w oparciu o informacje na stronie ClinicalTrials.gov.

a) Wyniki w trakcie oceny na stronie ClinicalTrials.gov.

Tabela 31.
Badania kliniczne dla ≥II linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem trzustki [105]

Terapia	NCT	Populacja (uprzednie leczenie)	N	Typ badania	Faza	Etap badania (dostępne wyniki*)	Data rozpoczęcia / zakończenia (sponsor)
Badania randomizowane							
Abemacyklilb							
Abemacyklilb+samotolizyb SC (GEM/CPE)	NCT02981342	• I–II uprzednie linie leczenia mPC, w tym jedna oparta o GEM lub fluoropirymidynę	106	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	I 2017 / XII 2018 (Eli Lilly)
Bewacyzumab+DTX Bewacyzumab	NCT00066677	• mPC uprzednio leczony GEM	47	RCT, OL	II	Zakończone (TAK ^a)	X 2003 / IV 2009 (Fox Chase Cancer Center)
CPE+ruksolitynib CPE (+PLC)	NCT01423604	• mPC uprzednio leczony GEM	136	RCT, DB	II	Zakończone (TAK)	VII 2011 / VI 2016 (Incyte Corporation)
ERY001+SC (GEM/FOLFOX) SC (GEM/FOLFOX)	NCT02195180	• I uprzednia linia leczenia mPC	141	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	VII 2014 / XI 2017 (ERYtech Pharma)
FOLFIRI.3 FOLFOX	NCT00786006	• IaPC lub mPC uprzednio leczony GEM	61	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	III 2007 / IX 2009 (Asan Medical Center)
mFOLFIRI+weliparyb FOLFIRI	NCT02890355	• I uprzednia linia leczenia mPC	123	RCT, OL	II	Aktywne, nierekrutujące (TAK)	IX 2016 / bd (National Cancer Institute)
FOLFOX+pegilodecakina FOLFOX	NCT02923921	• mPC uprzednio leczony GEM	567	RCT, OL	III	Zakończone (TAK)	III 2017 / III 2020 (Eli Lilly)
FOLFOX 5FU/LV	NCT01121848	• IaPC lub mPC uprzednio leczony GEM	108	RCT, OL	III	Zakończone (TAK)	VII 2010 / X 2013 (Sanofi)
Glufosfamid BSC	NCT00099294	• IaPC lub mPC uprzednio leczony GEM	300	RCT, OL	III	Zakończone (NIE)	IX 2004 / I 2007 (Threshold Pharmaceuticals)
GVAX+cyklofosfamid Cyklofosfamid CT (wybór badacza)	NCT02004262	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	303	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	II 2014 / VIII 2016 (Aduro Biotech)
GVAX+cyklofosfamid+CRS-207 +niwolumab	NCT02243371	• I uprzednia linia leczenia mPC	93	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	XII 2014 / VII 2017 (Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center)
GVAX+cyklofosfamid+CRS-207 MK2206+selumetynib mFOLFOX	NCT01658943	• IaPC lub mPC uprzednio leczony GEM	137	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	VIII 2012 / VI 2015 (National Cancer Institute)
S-1 (5FU) 5FU	NCT00602745	• mPC uprzednio leczony GEM	61	RCT, OL	III	Przedwcześnie zakończone (NIE)	II 2008 / III 2010 (Sanofi)
Selumetynib CPE	NCT00372944	• IaPC lub mPC uprzednio leczony GEM	70	RCT, OL	II	Zakończone (TAK)	VIII 2006 / X 2008 (Astra Zeneca)

Terapia	NCT	Populacja (uprzednie leczenie)	N	Typ badania	Faza	Etap badania (dostępne wyniki*)	Data rozpoczęcia / zakończenia (sponsor)
Badania nierandomizowane							
7-hydroksystaurosporyna +5FU	NCT00045747	• mPC uprzednio leczony GEM	bd	nRCT	II	Zakończone (NIE)	VII 2002 / IX 2004 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)
CO-1.01	NCT01233375	• mPC uprzednio leczony GEM	19	nRCT	II	Zakończone (NIE)	IV 2011 / III 2013 (Clovis Oncology)
CPE+DTX	NCT00290693	• mPC uprzednio leczony GEM	45	nRCT	II	Zakończone (TAK)	VII 2004 / VI 2010 (University of Miami)
CPE+ERL	NCT00125021	• I uprzednia linia leczenia mPC w oparciu o GEM	32	nRCT	II	Zakończone (NIE)	X 2003 / IX 2008 (Dana-Farber Cancer Institute)
CPE+lapatynib	NCT00881621	• mPC uprzednio leczony GEM	17	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	VIII 2009 / VI 2013 (Georgetown University)
CTX+transtuzumab	NCT00923299	• mPC uprzednio leczony GEM lub progresja po GEM jako terapii adjuwantowej	33	nRCT	I/II	Zakończone (TAK)	XII 2008 / III 2011 (Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle)
CTX+cyklofosfamid +szczepionka	NCT00305760	• uprzednio leczony laPC lub mPC	60	nRCT	II	Zakończone (TAK)	XII 2005 / III 2009 (Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center)
Decytabina+tetrahydryourydyna	NCT02847000	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	13	nRCT	I	Zakończone (NIE)	XII 2016 / X 2017 (Yogen Sauntharajah)
ERL+selumety nib	NCT01222689	• I uprzednia linia leczenia laPC lub mPC	46	nRCT	II	Zakończone (TAK)	XI 2010 / IX 2014 (National Cancer Institute)
Erybulina	NCT00383760	• uprzednia linia leczenia laPC lub mPC oparta o GEM	15	nRCT	II	Zakończone (TAK)	VIII 2006 / VII 2011 (National Cancer Institute)
EVE	NCT00409292	• I uprzednia linia leczenia mPC + udokumentowana progresja po lub nietolerancja GEM	33	nRCT	II	Zakończone (TAK)	I 2007 / V 2009 (Dana Farber Cancer Institute)
FOLFIRI	NCT01543412	• laPC lub mPC uprzednio leczony GEM	50	nRCT	II	Zakończone (TAK)	I 2010 / XI 2011 (Gruppo Italiano per lo studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente)
Galunisertyb+durwalumab	NCT02734160	• I-II uprzednie linie leczenia mPC	37	nRCT	I	Zakończone (NIE)	VI 2016 / IV 2019 (Eli Lilly)
Ganetespyb	NCT01227018	• I-II uprzednie linie leczenia mPC	15	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	XII 2010 / V 2013 (Vanerbilt-Ingram Cancer Center)
Ganitumab+binimety nib	NCT01562899	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	77	nRCT	I/II	Przedwcześnie zakończone (NIE)	VIII 2012 / IV 2015 (Pfizer)
Hydroksychlorochina	NCT01273805	• I-II uprzednie linie leczenia mPC	20	nRCT	II	Zakończone (TAK)	I 2011 / II 2014 (Dana Farber Cancer Institute)
Idelalizyb	NCT02468557	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	16	nRCT	I	Przedwcześnie zakończone (NIE)	VII 2015 / IV 2016 (Gilead Sciences)
Idelalizyb+mFOLFOX6		• I uprzednia linia leczenia mPC					
Indusatumab	NCT02202785	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	43	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	VII 2014 / I 2016 (Millenium Pharmaceuticals)
LMB-100±nabPTX	NCT02810418	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	40	nRCT	I/II	Aktywne, nierekrutujące (TAK ^a)	VIII 2016 / I 2022 (National Cancer Institute)

Terapia	NCT	Populacja (uprzednie leczenie)	N	Typ badania	Faza	Etap badania (dostępne wyniki*)	Data rozpoczęcia / zakończenia (sponsor)
Luminespib	NCT01484860	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	15	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (NIE)	I 2012 / VIII 2013 (University Health Network, Toronto)
Momelotynib+CPE±OXA	NCT02244489	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	16	nRCT	I	Przedwcześnie zakończone (NIE)	XI 2014 / IV 2017 (Sierra Oncology)
Olaparyb	NCT02677038	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	34	nRCT	II	Aktywne, nierekrutujące (NIE)	XI 2016 / XI 2022 (M.D. Anderson Cancer Center)
Olapatesed±pembrolizumab	NCT03168139	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	20	nRCT	I/II	Zakończony (NIE)	IV 2017 / III 2020 (NOXON Pharma AG)
Peksydartytib+durwalumab	NCT02777710	• I uprzednia linia leczenia laPC lub mPC	48	nRCT	I	Zakończony (NIE)	VI 2016 / XII 2019 (Centre Leon Berard)
Pembrolizumab+motyksafortyd	NCT02907099	• I uprzednia linia leczenia mPC	23	nRCT	II	Aktywne, nierekrutujące (NIE)	XII 2016 / XII 2022 (M.D. Anderson Cancer Center)
Pembrolizumab+motyksafortyd	NCT02826486	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC	80	nRCT	II	Aktywne, nierekrutujące (TAK)	IX 2016 / XII 2021 (BioLineRx)
Pembrolizumab+motyksafortyd +nal-IRI+5FU/LV		• I uprzednia linia leczenia mPC oparta o GEM					
Pemetreksed	NCT00864513	• mPC uprzednio leczony GEM	17	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (TAK)	X 2007 / VII 2009 (Georgetown University)
Pioglitazon	NCT00867126	• mPC uprzednio leczony GEM	6	nRCT	I	Przedwcześnie zakończone (NIE)	III 2009 / II 2012 (University of Texas Southwestern Medical Center)
PTX+metformina	NCT01971034	• mPC uprzednio leczony GEM	41	nRCT	II	Zakończony (NIE)	VI 2011 / VI 2012 (Instituto do Cancer do Estado de São Paulo)
Rexin-G	NCT00504998	• nawracający PC lub mPC uprzednio leczone GEM	20	nRCT	I/II	Zakończony (NIE)	VII 2007 / VI 2011 (Epeius Biotechnologies)
Rexin-G	NCT00121745	• ≤II uprzednie linie leczenia laPC lub mPC, w tym I linia oparta o GEM	12	nRCT	I	Przedwcześnie zakończone (NIE)	VII 2005 / VII 2007 (Epeius Biotechnologies)
RO4929097	NCT01232829	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC (preferowana GEM)	18	nRCT	II	Zakończony (TAK)	X 2010 / V 2014 (National Cancer Institute)
Rybocyklikb+EVE	NCT02985125	• ≥I uprzednia linia zawierająca 5FU oraz ≥I uprzednia linia zawierająca GEM w stadium mPC	44	nRCT	i/II	Aktywne, nierekrutujące (NIE)	V 2017 / XII 2022 (Georgetown University)
S-1 (5FU)	NCT00652054	• nieresekcyjny PC lub laPC lub mPC leczony GEM	39	nRCT	II	Zakończony (NIE)	VI 2005 / X 2007 (Taiho Oncology)
Sarakatanib	NCT00735917	• ≥I uprzednia linia leczenia mPC (preferowana GEM)	19	nRCT	II	Zakończony (TAK)	X 2008 / X 2012 (National Cancer Institute)
SBP-101	NCT02657330	• I uprzednia linia leczenia laPC lub mPC	29	nRCT	I	Zakończony (NIE)	I 2016 / X 2017 (Sun BioPharma)
Selumetynib	NCT03040986	• ≥I uprzednia linia leczenia laPC lub mPC	180	nRCT	II	Aktywne, nierekrutujące (TAK ^a)	VII 2017 / XII 2021 (National Cancer Institute)
Sorafenib+EVE	NCT00981162	• mPC uprzednio leczony GEM	12	nRCT	I	Zakończony (NIE)	VIII 2009 / XII 2012 (Roswell Park Cancer Institute)
Sunitynib	NCT00397787	• I uprzednia linia leczenia mPC w oparciu o GEM	64	nRCT	II	Zakończony (TAK)	XI 2006 / IX 2007 (National Cancer Institute)

Terapia	NCT	Populacja (uprzednie leczenie)	N	Typ badania	Faza	Etap badania (dostępne wyniki*)	Data rozpoczęcia / zakończenia (sponsor)
Trabectedyna	NCT01339754	• mPC uprzednio leczony GEM	25	nRCT	II	Zakończone (NIE)	II 2011 / III 2013 (IRCCS San Raffaele)
Triflurydyna/typiracyl	NCT02921737	• I–II uprzednie linie leczenia laPC lub mPC	7	nRCT	II	Przedwcześnie zakończone (TAK ^a)	IX 2017 / VIII 2020 (University of Florida)
Walantanib	NCT00226005	• laPC lub mPC uprzednio leczony GEM	67	nRCT	II	Zakończone (NIE)	XII 2005 / II 2010 (Pancreatic Cancer Research Team)

5FU – 5-fluorouracyl; BSC – najlepsza opieka podtrzymująca (*best supportive care*); CTX – cetuksymab; CPE – kapecytabina; DTX – docetaksel; DB – badanie podwójnie zaślepienie (*double-blind*); EVE – ewerolimus; ERL – erlotynib; GEM – gemcytabina; laPC – miejscowo zaawansowany rak trzustki (*locally advanced*); LV – leukoworyna; mPC – uogólniony rak trzustki (*metastatic*); na-IRI – irynotekan liposomowy; nRCT – badanie nierandomizowane (*non-randomized clinical trial*); OL – badanie niez zaślepienie (*open-label*); PC – rak trzustki (*pancreatic cancer*); PLC – placebo; RCT – badanie randomizowane (*randomized clinical trial*); SC – standardowa chemioterapia

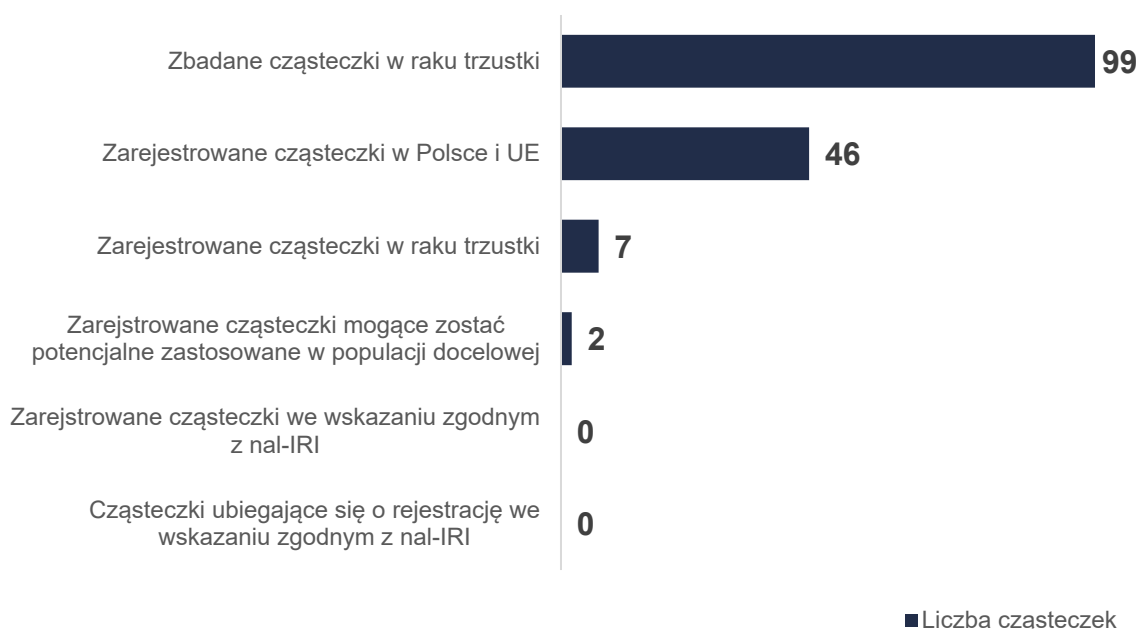
*Wyłącznie w oparciu o informacje na stronie ClinicalTrials.gov.

a) Wyniki w trakcie oceny na stronie ClinicalTrials.gov.

B.2. Status rejestracyjny badanych cząsteczek

Spośród 99 zidentyfikowanych w ClinicalTrials.gov substancji badanych pod kątem użyteczności w leczeniu uogólnionego raka trzustki w monoterapii lub skojarzeniu, dopuszczonych do obrotu na terenie Polski i UE zostało 46 cząsteczek, przy czym większość z nich uzyskała rejestrację we wskazaniach innych niż rak trzustki (Wykres 9, Tabela 32). Obecnie wskazanie rejestracyjne w raku trzustki posiada zaledwie 7 cząsteczek, tj. **5-fluorouracyl, erlotynib, ewerolimus, mitomycyna C, nab-paklitaxel, olaparyb i sunitynib**. Należy jednak zauważyć, iż ewerolimus i sunitynib są zarejestrowane wyłącznie w neuroendokrynnym raku trzustki, erlotynib w terapii skojarzonej z gemcytabiną, nab-paklitaxel przeznaczony jest do leczenia uogólnionego raka trzustki w I linii, natomiast olaparyb w terapii podtrzymującej², a zatem w populacjach nieodpowiadających wnioskowanej. Wynika stąd, że **w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat nie zarejestrowano żadnej cząsteczki mogącej mieć zastosowanie w populacji docelowej**, za wyjątkiem powszechnie stosowanego 5-fluorouracylu oraz niezalecanej przez obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej – mitomycyny C. **Dodatkowo należy podkreślić, że żadna z badanych dotychczas cząsteczek nie ubiega się aktualnie o rejestrację we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym nal-IRI [106].**

Wykres 9.
Podsumowanie informacji dotyczących rejestracji zbadanych cząsteczek w raku trzustki



² W leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Tabela 32.
Status rejestracyjny dotychczas badanych cząsteczek w raku trzustki [71, 106]

Substancja czynna	Rejestracja w UE	Rejestracja w PC	Rejestracja zgodna z nal-IRI
5-fluorouracyl	TAK	TAK	NIE (nie ubiega się)
7-hydroksystaurosporyna	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
90Y-kliwatumab tetraksetanu	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Abemacyklib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Akalabrutynib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Alwocydyb	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Bortezomib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
BP-C1	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
BP-C2	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Bewacyzumab	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Binimetynib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Buparlizyb	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Celekoksyb	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Cerytynib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Cetuksymab	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Cyklofosfamid	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
CG820	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
CG2505	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Cisplatyna	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
CO-1.01	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
CRS-207	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Decytabina	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Dewimistat	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Denileukin diffitox	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Docetaksel	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Durwalumab	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Dynacyklib	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Ensytuksymab	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Egzatekan	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Erlotynib	TAK	TAK (w skojarzeniu z GEM)	NIE (nie ubiega się)
ERY001	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Erybulina	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Ewerolimus	TAK	TAK (neuroendokrynne)	NIE (nie ubiega się)
Galunisertyb	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Ganetespyb	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Ganitumumab	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Gefitynib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Glufosfamid	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
GVAX	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Hydroksychlorochina	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Idelalizyb	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Ifosfamid	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)

Substancja czynna	Rejestracja w UE	Rejestracja w PC	Rejestracja zgodna z nal-IRI
Indusatumab	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Ipilimumab	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Kabozantynib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Kapecytabina	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Karboplatyna	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Labetuzumab	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Lapatynib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Leukoworyna	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
LMB-100	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Luminespib	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
LY2090314	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Metformina	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Mitomycyna C	TAK	TAK	NIE (nie ubiega się)
MK2206	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
MK2296	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Momelotynib	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Motyksafortyd	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Nab-paklitaksel	TAK	TAK (I linia mPC)	NIE (nie ubiega się)
Napabukazyna	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Niwolumab	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Oksaliplatyna	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Olaparyb	TAK	TAK (leczenie podtrzymujące)	NIE (nie ubiega się)
Olaptesed	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Palbocyklib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Pegilodecakina	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Peksydartytib	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Pembrolizumab	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Pemetreksed	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Pentamidyna	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Pioglitazon	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Pimasertyb	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Rabusertyb	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Ruksolitynib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Rexin-G	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
RO4929097	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
RX-0201	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Rybocyklib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
SBP-101	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Samotolizyb	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Sarakatanib	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Selumetytib	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Sonidegib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Sorafenib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Sunitynib	TAK	TAK (neuroendokryny)	NIE (nie ubiega się)

Substancja czynna	Rejestracja w UE	Rejestracja w PC	Rejestracja zgodna z nal-IRI
Tetrahydrourydyna	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Tosedostat	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Trabektydyna	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Transtuzumab	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Tremelimumab	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Triapina	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Triflurydyna/typiracyl	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
VCN-01	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Walantanib	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Wandetanib	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Weliparyb	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)
Witamina C	TAK	NIE	NIE (nie ubiega się)
Wolocyksymab	NIE	NIE	NIE (nie ubiega się)

B.3. Rekomendacje finansowe agencji HTA we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem nal-IRI

Na stronach agencji HTA nie opublikowano do tej pory żadnych rekomendacji finansowych dla preparatów ze wskazaniem zgodnym z wskazaniem rejestracyjnych nal-IRI. Odnaleziono natomiast 4 rekomendacje AOTMiT we wskazaniach potencjalnie obejmujących również populację docelową. Były one wydane dla pembrolizumabu, olaparybu oraz nab-paklitakselu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Pozytywną rekomendację wydano dla stosowania pembrolizumabu u pacjentów z rakiem trzustki ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 oraz niestabilnością mikrosatelitarną oraz nab-paklitakselu u pacjentów z gruczolakiem przewodowym trzustki po uprzedniej wielolekowej chemioterapii FOLFIRINOX. Negatywnie oceniono natomiast zasadność finansowania pembrolizumabu u pacjentów ze współistniejącym rakiem odbytnicy i trzustki z przerzutami do wątroby oraz olaparybu – u chorych na raka trzustki z mutacją w genie BRCA2. Ponadto na stronie NICE odnaleziono 1 rekord dotyczący oceny zasadności finansowania ERY001 (eryaspaza – L-asparaginaza zamknięta w erytrocytach) w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z uprzednio leczonym zaawansowanym lub uogólnionym gruczolakiem trzustki, przy czym wydanie rekomendacji pozostaje w toku (Tabela 33). Na stronach SMC, CADTH, HAS i PBAC nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji dla terapii potencjalnie mających zastosowanie w populacji docelowej.

Tabela 33.
Zestawienie odnalezionych rekomendacji finansowych HTA w populacji potencjalnie obejmującej populację docelową

Agencja	Terapia	Wskazanie	Rekomendacja
AOTMiT	Pembrolizumab	Rak odbytnicy i trzustki – przerzuty do wątroby	Negatywna (RDTL) [107]
	Pembrolizumab	Rak trzustki ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 i niestabilnością mikrosatelitarną	Pozytywna (RDTL) [108]
	Olaparyb	Rak trzustki z obecnością mutacji w genie BRCA2	Negatywna (RDTL) [109]
	Nab-paklitaksel	Gruczolakorak przewodowy trzustki (po FOLFIRINOX)	Pozytywna (RDTL) [110]
NICE	ERY001+chemioterapia	Uprzednio leczony zaawansowany lub uogólniony rak trzustki	W toku [111]
SMC		Brak rekomendacji	
CADTH		Brak rekomendacji	
HAS		Brak rekomendacji	
PBAC		Brak rekomendacji	

W zestawieniu nie ujęto rekomendacji dla I linii leczenia uogólnionego raka trzustki, neuroendokrynnego raka trzustki, terapii podtrzymujących w leczeniu raka trzustki, a także preparatów, dla których ocena zasadności finansowania została bezterminowo zawieszona lub odrzucona z powodu zaniechania ubiegania się producentów o rejestrację lub refundację terapii.

B.4. Podsumowanie

- W wyniku przeszukania strony ClinicalTrials.gov odnaleziono 111 badań, w których potencjalnie mogli uczestniczyć pacjenci populacji docelowej. Większość odnalezionych badań stanowiły nierandomizowane, małoczerwne próby kliniczne fazy I i II. W ramach zidentyfikowanych badań oceniano łącznie użyteczność 99 cząsteczek stosowanych w leczeniu raka trzustki w monoterapii lub terapii skojarzonej.
- Spośród 99 zidentyfikowanych cząsteczek, rejestrację w raku trzustki uzyskało zaledwie 7 cząsteczek, z czego tylko dwie (5-fluorouracyl, mitomycyna C) można zastosować w populacji docelowej, zgodnie z ich wskazaniem rejestracyjnym. Należy jednak zauważyć, iż mitomycyna C nie jest substancją zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej, a 5-fluorouracyl wchodzi w skład obecnie stosowanych schematów terapeutycznych.
- Żadna ze zidentyfikowanych 99 substancji nie ubiegała się i nie ubiega się o rejestrację we wskazaniu analogicznym do nal-IRI.
- Żadna z agencji HTA nie oceniła zasadności finansowania jakiegokolwiek terapii we wskazaniu analogicznym do nal-IRI.

Podsumowując, mimo wielu przeprowadzonych prób klinicznych na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, mających na celu opracowanie skutecznej i bezpiecznej terapii uogólnionego raka trzustki, terapia nal-IRI+5FU/LV jest jedyną, która została zarejestrowana do leczenia populacji docelowej. W najbliższym czasie nie jest spodziewana rejestracja w Europie żadnych innych nowych cząsteczek przeznaczonych do leczenia populacji docelowej.