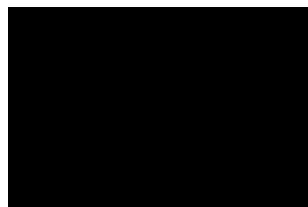




**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)
W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM
DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM,
[REDAKTOWANA]
GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI
*BRCA1/2***

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, luty 2021-maj 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	15
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	16
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – RAK TRZUSTKI	19
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA TRZUSTKI	21
2.3. CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA TRZUSTKI.....	23
2.3.1. UWARUNKOWANIA GENETYCZNE.....	23
2.3.2. INNE CZYNNIKI RYZYKA	25
2.4. EPIDEMIOLOGIA RAKA TRZUSTKI.....	26
2.4.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA TRZUSTKI NA ŚWIECIE	26
2.4.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA TRZUSTKI W POLSCE.....	29
2.5. OBJAWY, POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA RAKA TRZUSTKI.....	32
2.5.1. OBJAWY RAKA TRZUSTKI	32
2.5.2. METODY DIAGNOZOWANIA RAKA TRZUSTKI	34
2.5.3. OCENA ZAAWANSOWANIA RAKA TRZUSTKI.....	36
2.6. METODY LECZENIA RAKA TRZUSTKI.....	37
2.7. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	44
2.8. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA TRZUSTKI	61
2.9. ROKOWANIE W RAKU TRZUSTKI	63
2.10. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA TRZUSTKI.....	64
2.11. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI.....	66
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	67
3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA OLAPARYBU	69
3.2. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA OLAPARYBU U CHORYCH Z GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI	70
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	74
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)....	74
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	78
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI.....	79
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	79
6.2. DYSKUSJA Z ARGUMENTAMI ZAWARTYMI W DOKUMENTACH OPUBLIKOWANYCH PRZEZ AOTMIŁ W SPRAWIE OCENY WNIOSKU O RDTL	83
6.3. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIECIE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	87
7. BIBLIOGRAFIA	90
8. SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	93
9. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	94
10. ANEKS	101
10.1. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTTCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	101

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASR	ang. <i>Age-standardized rate</i> ; Wskaźnik standaryzowany do wieku
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CA19-9	Antygen (marker) raka trzustki, dróg wątrobowo-żółciowych oraz jelita grubego i odbytnicy, przydatny w diagnostyce, postępowaniu terapeutycznym i monitorowaniu choroby
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRTH	Chemioradioterapia
DCR	ang. <i>Disease Control Rate</i> ; Wskaźnik kontroli choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG-PS	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status</i> ; Skala służąca ocenie sprawności ogólnej pacjentów
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPC	ang. <i>European Pancreatic Club</i>
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
FAMMM	ang. <i>Familial Atypical Multiple Mole Melanoma</i> ; Rodzinny zespół atypowych znamion dysplastycznych związanych z czerniakiem
FAP	ang. <i>Familial Adenomatous Polyposis</i> ; Rodzinna polipowatość gruczolakowata
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOLFIRI	Schemat chemioterapii z zastosowaniem: irynotekanu, folinianu wapnia, fluorouracylu,
FOLFIRINOX	Schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyny, irynotekanu, folinianu wapnia, fluorouracylu w cyklu co 14 dni.
FOLFOX	Schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyny, leukoworyny, fluorouracylu
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HRR	ang. <i>Homologous recombination repair</i> ; Naprawa podwójnych pęknięć DNA metodą rekombinacji homologicznej
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
IAP	ang. <i>International Association of Pancreatology</i>
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHBA	ang. <i>International Hepato-Pancreato-Biliary Association</i>
IL	Interleukina
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
i.v.	łac. <i>intra vene/ intravenosus</i> ; Dożylnie
KRAS	Gen kodujący białko, które jest jednym z najczęściej aktywowanych onkogenów w rakach trzustki, tarczycy, jelita grubego, płuca oraz białaczkach szpikowych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Rezonans magnetyczny
Mutacje somatyczne BRCA (sBRCA)	Mutacje genu <i>BRCA</i> występujące w części komórek ciała, nabyte w ciągu życia, zwykle nie stwierdza się tych mutacji w komórkach rozrodczych organizmu
Mutacje germinalne BRCA (dziedziczne; gBRCA)	Mutacje genu <i>BRCA</i> obecne we wszystkich komórkach ciała, w tym w komórkach rozrodczych, są przekazywane z pokolenia na pokolenie
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
ORR	ang. <i>Objective response rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
p.o.	łac. <i>per os</i> ; Doustnie
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
PTG-e	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekanie) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RTG	Badanie rentgenowskie
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkockie wytyczne międzyuczelniane
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TFST	ang. <i>Time to first subsequent therapy</i> ; Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej
TK	Tomografia komputerowa
TNM	ang. <i>Tumor, Node, Metastases</i> ; Klasyfikacja służąca do oceny stopnia zaawansowania nowotworu obejmująca ocenę: guza, węzłów chłonnych, przerzutów
TSST	ang. <i>Time to second subsequent therapy</i> ; Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej
TWiST	ang. <i>Time without symptoms of disease and toxicity</i> ; Czas przeżycia bez objawów choroby i toksyczności związanej z leczeniem
UE	Unia Europejska
UEG	ang. <i>United European Gastroenterology</i>
UICC	ang. <i>Union for International Cancer Control</i>
UPRLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organization</i>
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Lynparza® (zawierającego olaparyb w dawce 150 mg lub 100 mg, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® w ramach proponowanego Programu lekowego.

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki, z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (100 mg, 150 mg) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza®;

(C) komparator (refundowaną interwencję alternatywną), którym będzie obserwacja wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie):

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby [ang. *progression-free survival*; PFS];
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie [ang. *objective response rate*; ORR];
 - wskaźnik kontroli choroby ([ang. *disease control rate*; DCR];
 - czas przeżycia całkowitego [ang. *overall survival*; OS];
 - czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu [PFS2];
 - czas do przerwania leczenia lub zgonu [ang. *time to discontinuation of treatment*; TDT];
 - czas do pierwszej/ drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej [ang. *time to first subsequent therapy*; TFST/ *time to second subsequent therapy*; TSST]);
- jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL);
- profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń/działań niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych;
 - ciężkich [ang. *serious*] zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia;
 - trwałego przerwania leczenia/ rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Opis problemu zdrowotnego

Nowotwory trzustki w około 95% wywodzą się z komórek przewodowych tworzących część zewnątrzwydzielniczą, przede wszystkim z komórek wyścielających przewody trzustkowe. Pozostałe rodzaje nowotworów trzustki wywodzą się z części wewnątrzwydzielniczej trzustki i nazywane są guzami neuroendokrynnymi trzustki. Część zewnątrzwydzielnicza trzustki odpowiada za produkcję i wydzielanie enzymów do światła przewodu pokarmowego, natomiast część wewnątrzwydzielnicza – za produkcję i wydzielanie enzymów do krwi.

Najczęstszym rodzajem patomorfologicznym nowotworów złośliwych z części zewnątrzwydzielniczej trzustki jest gruczolakorak przewodowy stanowiący 90-95% przypadków nowotworów trzustki, stąd też zwykle mówiąc o raku trzustki chodzi o ten rodzaj nowotworu [7], [22].

Zdecydowana większość (>80%) raków trzustki rozwija się w wyniku sporadycznie występujących mutacji. Relatywnie niewielki odsetek (≤10%) jest wynikiem dziedzicznych mutacji germinalnych. Geny biorące udział w rozwoju raka trzustki można podzielić na 3 grupy: geny supresorowe, onkogeny oraz geny mutatorowe. Nowotwór ten jest spowodowany mutacją we wszystkich trzech typach genów. W powstawaniu raka trzustki biorą udział co najmniej 4 geny supresorowe, w tym geny *BRCA1* i *BRCA2* [6], [16].

Obecność mutacji w szlaku naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną stwierdza się u około 25% chorych z gruczolakorakiem trzustki [12], a germinalne zaburzenia ekspresji genów *BRCA1/2* oraz *PALB2* (lokalizator genu *BRCA2*) mogące prowadzić do naruszenia stabilności genomu utrzymywanej dzięki naprawie uszkodzonych nici DNA są rozpoznawane u około 5-9% chorych na przewodowego gruczolakoraka trzustki [42]. Częstość występowania patogennych mutacji dziedzicznych w genach *BRCA* w badaniu uwzględniającym 159 chorych na przewodowego gruczolakoraka trzustki wynosiła 2,5% oraz 8,2%, odpowiednio w genie *BRCA1* oraz *BRCA2*. W innym badaniu przeprowadzonym w 2018 roku, obejmującym 615 chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki, skumulowana częstość dziedzicznych mutacji wyniosła 19,8%, w tym 2,4% w genie *BRCA1* oraz 5,7% w genie *BRCA2* oraz 0,2% w genie *PALB2* [12]. **Występowanie sporadycznych mutacji w genie *BRCA2* u chorych z przewodowym gruczolakiem trzustki nie jest dokładnie znane, ale oszacowane zostało na 3,6 do 7%. Rozpowszechnienie mutacji w genie *BRCA1* oraz *PALB2* jest bardziej ograniczone i zostało oszacowane na mniej niż 3% [12], [42].** W innych publikacjach podaje się, że mutacje somatyczne w genach *BRCA1/BRCA2* występują u maksymalnie 9% niewyselekcjonowanych chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki. Jednocześnie nie podano u jakiego odsetka chorych występują jednocześnie mutacje germinalne oraz somatyczne [42].

Rozwój około 10% przypadków raka trzustki jest związany ze stwierdzoną predyspozycją genetyczną do tego nowotworu. Najczęściej spotykany jest rodzinie występujący rak trzustki, definiowany jako wystąpienie choroby u co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia, który odpowiada za 5-10% wszystkich zachorowań na raka trzustki i najczęściej wiąże się z mutacją w genie *BRCA2* [16]. U pacjentów z rodzinie występującym rakiem trzustki, częstość występowania mutacji w genie *BRCA2* może wynosić do 17%. Ponadto, częstość występowania dziedzicznych mutacji w *BRCA1/2* jest wyższa w populacji osób pochodzenia aszkenazyjskiego (do 21%) [42].

Nosiciele mutacji w genach *BRCA1/2* wykazują zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki. Względne ryzyko wystąpienia gruczolakoraka trzustki u pacjentów z dziedziczną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2* zostało oszacowane na odpowiednio 2,26-3 oraz 3,5-10 względem osób niebędących nosicielami ww. mutacji [12], [42].

Zachorowania na raka trzustki u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA* są raportowane w młodszym wieku niż w przypadkach sporadycznego raka trzustki. Większość pacjentów jest diagnozowana w 7. i 8. dekadzie życia [8], podczas gdy średnia wieku chorych w mutacją w *BRCA1/BRCA2* w momencie rozpoznania wynosi 63-66 lat [54]. Również wskaźniki przeżywalności są niższe niż w ogólnej populacji chorych na raka trzustki. Ponadto, pacjenci z mutacją w genie *BRCA2* cechują się gorszym rokowaniem niż chorzy z obecnością mutacji w *BRCA1*; oszacowane przeżycia 5-letnie wynoszą odpowiednio 3,6% oraz 6,1% [54].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Jednocześnie, dowody naukowe wskazują, że obecność mutacji w genach *BRCA* jest czynnikiem predykcyjnym poprawy wskaźników przeżywalności chorych poddanych chemioterapii opartej na związkach platyny [102].

Wykonywanie badań genetycznych w celu detekcji mutacji germinalnych u każdego pacjenta z potwierdzonym rakiem trzustki, a także u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność patogennej mutacji dziedzicznej lub z nowotworem w wywiadzie rodzinnym, zwłaszcza z rakiem trzustki, niezależnie od statusu mutacji rekomendowane jest w wytycznych NCCN [47]. W przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem trzustki kwalifikujących się do leczenia przeciwnowotworowego, panel ekspertów z NCCN rekomenduje również wykonanie badań molekularnych w celu identyfikacji mutacji somatycznych [47]. W wytycznych ASCO z 2018 roku [15] eksperci kliniczni również rekomendują jak najwcześniejsze wykonanie badań molekularnych na obecność zarówno germinalnych, jak i somatycznych mutacji w *BRCA1/BRCA2* u pacjentów kwalifikujących się do dalszej terapii po leczeniu pierwszej linii, m.in. za pomocą inhibitorów PARP.

Epidemiologia raka trzustki

Rak trzustki jest jednym z nowotworów złośliwych o wzrastającej częstości występowania na całym świecie. Według danych GLOBOCAN w 2018 roku na świecie zdiagnozowano 458 918 nowych przypadków raka trzustki, co stanowiło 2,5% wszystkich rozpoznanych nowotworów złośliwych. Wskaźnik zapadalności na raka trzustki standaryzowany dla wieku (ang. *age-standardized rate (ASR) incidence*) był najwyższy w Europie (7,7 na 100 000 mieszkańców) oraz w Ameryce Północnej (7,6 na 100 000) [14]. W 2018 roku raportowano 432 242 zgonów z powodu raka trzustki na świecie, co stanowiło 4,5% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych [14].

W Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), nowotwory złośliwe trzustki stanowią około 2-3% zachorowań u każdej z płci. W 2018 roku rozpoznano 1 836 nowych przypadków raka trzustki u mężczyzn i 2 001 u kobiet [7]. Pod względem śmiertelności rak trzustki zajmował w 2018 roku odpowiednio 5. pozycję dla kobiet i 6. pozycję dla mężczyzn wśród wszystkich nowotworów; z powodu raka trzustki odnotowano 5 004 zgony, w tym 2 478 u mężczyzn oraz 2 526 u kobiet [7], [8]. Według danych z bazy GLOBOCAN w 2018 roku zanotowano w Polsce 5 786 nowych przypadków raka trzustki, co stanowiło 3,1% wszystkich przypadków rozpoznania nowotworu złośliwego. Z powodu raka trzustki zmarło łącznie 5 715 chorych, co stanowi 5,0% wszystkich zgonów będących wynikiem nowotworu złośliwego [38]. Zgodnie z szacunkami GLOBOCAN liczba nowych rozpoznań raka trzustki w Polsce w 2030 roku ma osiągnąć ponad 6 500 [8].

Obserwowane rozbieżności między danymi KRN [7], a danymi z bazy GLOBOCAN przedstawionymi w publikacji [38] wynikają najprawdopodobniej ze sposobu raportowania przypadków. Biorąc pod uwagę źródła danych podane w referencji [38] będące rejestrami regionalnymi w Polsce, dane raportowane do Krajowego Rejestru Nowotworów wydają się być bardziej wiarygodne.

Choroba we wczesnym stadium, zwłaszcza w przypadku guzów trzonu i ogona, rozwija się asymptotycznie (bezobjawowo), stąd też wczesny rak trzustki zwykle jest wykrywany przypadkowo. Ze względu na brak specyficznych, wczesnych objawów, w momencie diagnozy 80-90% pacjentów ma już zaawansowane zmiany niekwalifikujące się do resekcji. **Dodatkowo, dostępne schematy leczenia są ograniczone i często nieskuteczne, szczególnie w przypadku gruczolakoraka, który najczęściej rozpoznawany jest już w III lub IV stadium zaawansowania [22].**

Badania genetyczne wykazały, że progresja zmian od inicjacji do powstania raka z przerzutami w przypadku raka trzustki trwa 15 lat. Stwarza to, jak się wydaje, dostatecznie dużo czasu, by chorobę rozpoznać odpowiednio wcześnie, niemniej mimo zwiększenia dostępności i poprawy jakości diagnostyki oraz wprowadzenia nowych technik diagnostycznych, **rak trzustki nadal rozpoznawany jest zbyt późno, a do leczenia najczęściej zgłaszają się chorzy z zaawansowaną postacią choroby [13].**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Metody leczenia raka trzustki

W przypadku wcześniej wykrytych zmian nowotworowych podstawową metodą leczenia raka trzustki jest zabieg chirurgiczny. Resekcja ograniczonej zmiany nowotworowej jest obecnie jedyną metodą mogącą prowadzić do wyleczenia chorych [22], niemniej **w chwili rozpoznania raka trzustki ██████████ kwalifikuje się jedynie 10–20% pacjentów** [8], [42], a według danych amerykańskiego *National Cancer Institute* z 2018 roku - **tylko 9,7% chorych** [40].

W przypadku nowotworu w stadium zaawansowanym, **nie ma ustalonego standardu leczenia zaawansowanego raka trzustki**, a wybór strategii leczenia pierwszej linii zależy od stanu sprawności pacjenta, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym. **Chemioterapia pozostaje podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki** [16], [22]. Brak jest ponadto standardowego leczenia drugiej linii, a **mniej niż 50% chorych z przerzutowym rakiem trzustki kwalifikujących się do terapii drugiej linii w rzeczywistości ją otrzymuje** [51].

Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej z zakresu leczenia zaawansowanego, w tym przerzutowego raka trzustki pozostają zbieżne; rodzaj leczenia w pierwszej linii zależy od stanu sprawności ogólnej pacjenta i może obejmować podawanie: chemioterapii wielolekowej w schemacie FOLFIRINOX lub gemcytabiny w skojarzeniu z nab-paklitakselem u chorych w dobrym stanie ogólnym, lub gemcytabinę w monoterapii albo tylko leczenie objawowe w przypadku złego stanu ogólnego pacjentów [15], [16], [17], [22], [25], [26], [40], [43], [61], [62].

Do czasu zarejestrowania olaparybu w 2020 roku, nie istniała żadna terapia podtrzymująca wskazana do stosowania u chorych z rakiem trzustki, a także nie zarejestrowano żadnego leku ukierunkowanego molekularnie i dedykowanego grupie chorych z przerzutowym rakiem trzustki z mutacjami w genach *BRCA1/2*.

W wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2015 [16] roku podkreślono, że u wszystkich chorych z rakiem trzustki, także tych z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2* zalecana jest chemioterapia według schematu FOLFIRINOX (zawierającego oksaliplatinę) lub zastosowanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z cisplatiną.

W wersji wytycznych ESMO dla pacjentów z 2018 roku [43], wskazano również na trwające ówczynie badania kliniczne, w tym badanie o akronimie POLO, w ramach którego oceniano efekty kliniczne olaparybu podawanego w analizowanej populacji pacjentów. Należy podkreślić, że ww. wytyczne opublikowane zostały przed rejestracją olaparybu we wnioskowanym wskazaniu i nie były dotąd (maj 2021 r.) aktualizowane.

Z kolei, eksperci z *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w wytycznych praktyki klinicznej z 2020 roku [17] oraz najnowszych, z 2021 roku [47] zaznaczyli, że u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej i potwierdzoną mutacją w genach *BRCA1/ BRCA2*, lub *PALB2* preferowanym postępowaniem w pierwszej linii leczenia jest zastosowanie schematu FOLFIRINOX lub zmodyfikowanego schematu FOLFIRINOX lub gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatiną.

Na wytyczne NCCN wskazujące na zasadność podawania chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX lub gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatiną u chorych w dobrym stanie ogólnym z potwierdzoną mutacją w genach *BRCA1* lub/i *BRCA2* powołano się w rekomendacjach Polskiego Klubu Trzustkowego opublikowanych w 2019 roku [40].

Należy podkreślić, że **rekomendowane leczenie pierwszej linii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki wiąże się z uzyskaniem tylko kilku dodatkowych miesięcy bez progresji choroby**. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji od rozpoczęcia chemioterapii wynosi od 5,5 do 7,0 miesięcy w przypadku zastosowania schematu FOLFIRINOX [48], [50] oraz około 5,5 miesięcy w wyniku chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z nab-paklitakselem [49]. Z kolei, mediana czasu przeżycia całkowitego chorych poddanych ww. schematom chemioterapii wynosi odpowiednio: 10,2-14,9 miesięcy oraz 8,5 miesięcy [48], [49], [50].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Ponadto, **chemioterapia obciążona jest znaczną toksycznością**, a do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie leczenia cytotoksycznego należą: mielosupresja, gorączka neutropeniczna, jadłowstręt, biegunka, nudności, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz obwodowa neuropatia czuciowa [48], [50].

Toksyczność związana z chemioterapią opartą na związkach platyny często prowadzi do opóźnień w podaniu lub/i redukcji dawki albo przerwania leczenia, co z kolei pogarsza stan kliniczny chorych. Wykazano, że ponad połowa pacjentów poddanych leczeniu w schemacie FOLFIRINOX wymagała zmniejszenia o ponad 25% dawki co najmniej jednego leku z trójlekowego schematu w czasie pierwszych 6 cykli chemioterapii, a redukcja dawek dwóch lub więcej leków związana była ze skróceniem przeżycia chorych [53].

W najnowszych wytycznych NCCN opublikowanych w 2021 roku [47], panel ekspertów wskazuje na monoterapię olaparybem jako preferowane leczenie podtrzymujące u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją BRCA, u których osiągnięto kontrolę choroby po 4-6 miesiącach chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny.

W zakresie leczenia podtrzymującego, również wytyczne amerykańskiej *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w rekomendacjach opublikowanych w 2020 roku wskazują na zasadność leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem i dziedzicznymi mutacjami w genach *BRCA1/ BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny przez co najmniej 4 miesiące [15]. Na stronie internetowej *National Cancer Institute* (NCI) [26] również odnaleziono informacje o postępowaniu terapeutycznym w raku trzustki, w których podkreślono możliwość podawania olaparybu we wnioskowanej populacji. Wytyczne Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2020 [61] rekomendują podtrzymanie leczenia olaparybem powołując się na badanie kliniczne o akronimie POLO [27].

Mimo, że ww. wytyczne odnoszą się tylko do zastosowania olaparybu w leczeniu gruczolakoraka trzustki z dziedzicznymi mutacjami BRCA, ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Rak trzustki to jeden z najgorzej rokujących nowotworów [7], co wynika z faktu, że jest on późno rozpoznawany, a największą grupę chorych stanowią pacjenci z zaawansowaną chorobą, rozpoznaną na etapie obecności przerzutów odległych. Dodatkowo, rak trzustki charakteryzuje się znaczną biologiczną i kliniczną agresywnością oraz wybitną opornością na nieoperacyjne sposoby leczenia onkologicznego, tj. klasyczną chemioterapię, radioterapię czy terapię ukierunkowaną molekularnie. Wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Powoduje to, że wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności, 12-miesięczne przeżycie w raku trzustki nie przekracza 24%, 2 lata przeżywa 8% chorych, a średni czas przeżycia od rozpoznania wynosi 6 miesięcy. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5-7%, a zdecydowana większość chorych, którzy przeżyli ten okres to pacjenci, u których można było przeprowadzić radykalny zabieg. U chorych, u których możliwe było przeprowadzenie resekcji leczniczej i operacja zakończyła się powodzeniem, średni czas przeżycia mieści się w przedziale od 12 do 19 miesięcy, mediana przeżycia po resekcjach paliatywnych wynosi 11 miesięcy, a mediana przeżycia po zabiegach paliatywnych (zespolenia omijające) – 6 miesięcy [6], [8], [13], [22].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



W przypadku zaawansowanego raka trzustki nadal brakuje skutecznej terapii, a stosowana, obciążająca chemioterapia ma ograniczoną skuteczność. Wyniki badań klinicznych opublikowanych od 1986 do 2016 roku wskazały, że mediana przeżycia całkowitego chorych na raka trzustki wydłużyła się jedynie o 3 miesiące [40], a **postęp w leczeniu tego nowotworu w okresie ostatnich 40 lat jest niewielki, dlatego istnieje potrzeba leczenia umożliwiającego kontrolę choroby już w pierwszej linii leczenia [51]. W zakresie leczenia przerzutowego raka trzustki, mimo wielu prób identyfikacji nowego preparatu cytotoksycznego, terapii ukierunkowanej molekularnie czy terapii skojarzonych raportuje się najmniejszy odsetek powodzeń badań III fazy [51]. Do 2020 roku nie zarejestrowano żadnego leku ukierunkowanego, dedykowanego grupie chorych z przerzutowym rakiem trzustki z mutacjami w genach *BRCA*, jak i nie istniała żadna zarejestrowana terapia podtrzymująca do stosowania u chorych z rakiem trzustki.**

Niewątpliwie rak trzustki stanowi wyzwanie nie tylko dla onkologów klinicznych, ale także chirurgów i radioterapeutów. Stąd też niezwykle obiecujące są opublikowane po raz pierwszy w 2019 roku wyniki dotyczące leczenia przerzutowego raka trzustki z zastosowaniem terapii ukierunkowanej molekularnie, polegającej na podawaniu inhibitora PARP – olaparybu.

W randomizowanym, podwójnie zamaskowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie POLO (ang. *Pancreas Cancer Olaparib Ongoing*) oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem i mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* [27], [28], [58], [59].

Udokumentowano, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/ dobę zamiast placebo w ramach leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny wiązało się z:

- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji [ang. *progression-free survival*; PFS] i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 47% w ocenie centralnej niezależnej komisji (DCO1: 7,4 vs 3,8 miesiąca; HR=0,53; 95% CI: 0,35; 0,82; p=0,004);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 51% w ocenie badaczy (DCO2: 6,7 vs 3,7 miesiąca; HR=0,49; 95% CI: 0,33; 0,73; p=0,0004);
- ponad 2-krotnie większym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji w 6., jak i 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio: 53,0% vs 23,0%; 22,1% vs 9,6%);
- ponad 4-krotnie wyższym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowanym na podstawie krzywych Kaplan-Meiera (23,1% vs 5,4%);
- ponad 2-krotnie większą szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie (DCO1: 23,1% vs 11,5%; OR=2,30; 95% CI: 0,89; 6,76);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o ponad 2 lata mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DCO1: 24,9 vs 3,7 miesięcy);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,7 miesiąca mediany czasu od randomizacji do przerwania terapii (DCO2: 7,5 vs 3,8 miesiąca; HR=0,43; 95% CI: 0,29; 0,63; p<0,0001);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii [ang. *time to first subsequent therapy*; TFST] i redukcją ryzyka zastosowania kolejnego leczenia przeciwnowotworowego o 56% (DCO2: 9,0 vs 5,4 miesiący; HR=0,44; 95% CI: 0,30; 0,67; p<0,0001);
- blisko 6-krotnie większym odsetkiem pacjentów niewymagających kolejnej terapii przeciwnowotworowej w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (21,5% vs 3,6%; p<0,0001);
- wydłużeniem aż o 7,6 miesiąca mediany czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu [ang. *progression-free survival 2*; PFS] (DCO2: 16,9 vs 9,3 miesiący; HR=0,66; 95% CI: 0,43; 1,02; p=0,0613);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 5,3 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii [ang. *time to second subsequent therapy*; TSST] (DCO2: 14,9 vs 9,6 miesiący; HR=0,61; 95% CI: 0,42; 0,89; p=0,0111);

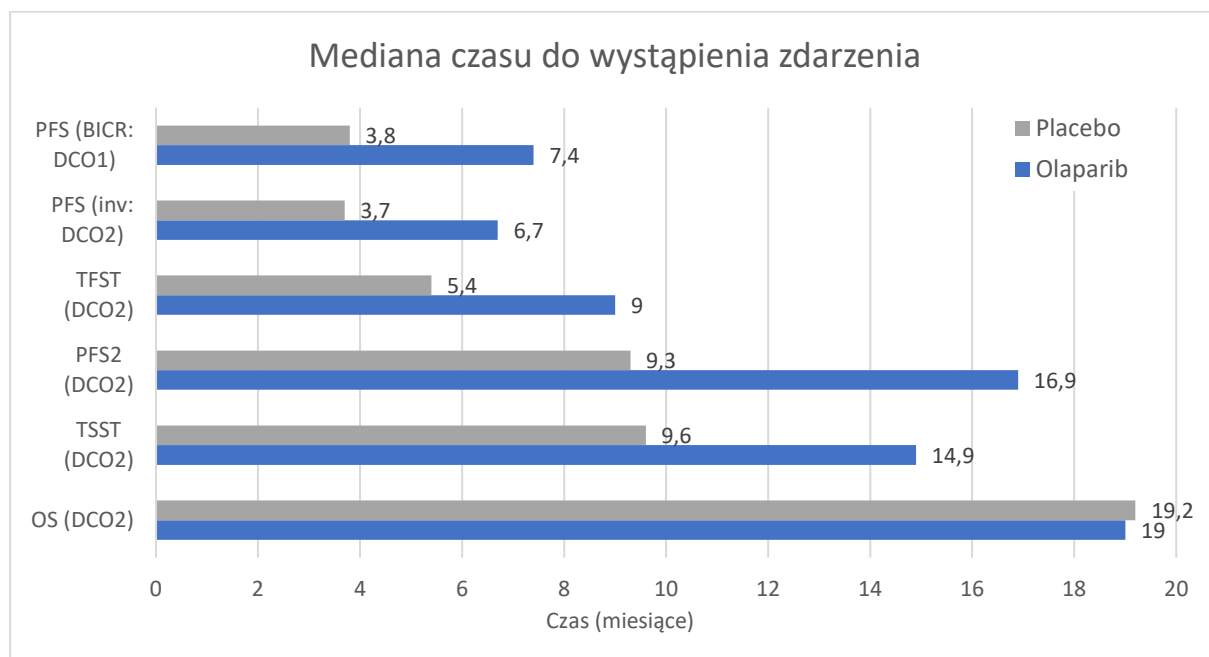
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,5 miesiąca czasu przeżycia wolnego od progresji skorygowanego o jakość życia [ang. *quality-adjusted progression-free survival*; QA-PFS] (9,18 vs 5,65 miesiąca; $p=0,016$);
- 3-krotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia (21,2 vs 6,0 miesiąca; HR=0,72; 95% CI: 0,41; 1,27; $p=0,25$).

Udokumentowano ponadto, że długa ekspozycja na aktywne leczenie i wynikające z niego obciążenie zdarzeniami niepożądanymi nie wpływała na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia chorych. Co więcej, u pacjentów poddanych terapii olaparybem obserwowano istotne statystycznie wydłużenie o 7,5 miesiąca czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów progresji choroby lub działań/zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia [ang. *time without symptoms and toxicity*; TWiST] (14,6 vs 7,1 miesiąca; $p=0,001$) [59].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie czasu przeżycia całkowitego [ang. *overall survival*; OS], niemniej wynika to z faktu, że moc statystyczna badania POLO oraz wielkość uwzględnionej populacji nie była wystarczająca (DCO2: 19,0 vs 19,2; HR=0,83; 95% CI: 0,56; 1,22; $p=0,3487$); jednocześnie, po upływie 36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w grupie badanej raportowano 2-krotnie większy odsetek pacjentów żyjących niż w grupie kontrolnej (33,9% vs 17,8%) [58].



BICR – ang. *blinded independent central review*; analiza dokonana przez niezależną komisję centralną. Inv – ang. *investigators*– analiza dokonana przez badaczy.

Zastosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego u chorych z przerzutowym rakiem trzustki, który wyjściowo cechuje się złym rokowaniem, stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z analizowanej populacji. Terapia olaparybem nie tylko istotnie wydłuża czas przeżycia do progresji lub zgonu, a tym samym czas do rozpoczęcia kolejnej terapii, ale także zapewnia utrzymanie dobrej jakości życia, co przy dobrej tolerancji leczenia, niskiej, niekumulującej się toksyczności i wygodnej formie podawania leku pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących korzyści klinicznych u chorych, w przypadku których możliwości leczenia są bardzo ograniczone.

Co istotne, w badaniach ██████████

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ze względu na ograniczone metody leczenia przerzutowego raka trzustki oraz brak określonych wytycznych odnośnie do możliwości zastosowania leczenia podtrzymującego po zakończonej chemioterapii pierwszej linii (poza olaparybem wskazanym w rekomendacjach ASCO [15], NCCN [17] oraz NCI [26]), uznano, że w populacji chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z mutacją *BRCA1/2*, odpowiednim komparatorem do porównania efektów klinicznych wnioskowanej interwencji tj. olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w analizowanym wskazaniu w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, będzie placebo/ obserwacja wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC).

Należy podkreślić, że **dotychczas brak było zarejestrowanych terapii wskazanych w leczeniu podtrzymującym pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po pierwszej linii chemioterapii, a olaparyb stanowi pierwszy zarejestrowany preparat w analizowanym wskazaniu.**

Co istotne, analitycy Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych olaparybu we wskazaniu: rak trzustki z obecnością mutacji w genie *BRCA2* również wskazali na brak alternatywnej aktywnej technologii zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu, niemniej jako komparator dodatkowy zdecydowali się jednak uznać inny inhibitor PARP tj. rukaparyb [39]. Jednocześnie rukaparyb nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu raka trzustki ani przez europejską agencję EMA ani amerykańską FDA [19], jak również nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu w Polsce [5] i jako taki nie powinien stanowić odpowiedniego komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Do chwili obecnej (kwiecień 2022 rok), jedynie francuska agencja HAS rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z mutacją w genie *BRCA1/2*, bez oznak progresji po co najmniej 16 tygodniach chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny, którzy nie kwalifikują się do kontynuacji chemioterapii zawierającej pochodne platyny [35].

Na stronie internetowej brytyjskiej agencji NICE [63] odnaleziono informacje wskazujące, że agencja nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania i współfinansowania olaparybu ze środków publicznych w ramach NHS w danym wskazaniu. Szkocka agencja SMC [64] i walijska AWMSG [65] wydały negatywne rekomendacje odnośnie finansowania olaparybu w analizowanym wskazaniu powołując się na brak złożenia wniosku o ocenę technologii medycznej przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

Na stronie niemieckiej agencji G-Ba [36] odnaleziono negatywną rekomendację odnośnie do finansowania olaparybu jako terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z mutacjami w linii zarodkowej *BRCA1/2* z przerzutami gruczolakoraka trzustki po co najmniej 16 tygodniach chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny, z uwagi na brak udowodnienia dodatkowej korzyści klinicznej leku w danym wskazaniu. Niemieckie IQWiG wydało negatywną rekomendację w oparciu o brak korzyści w zakresie przeżycia całkowitego [46], należy jednak podkreślić, że badanie POLO nie miało mocy statystycznej niezbędnej do wykazania istotnej statystycznie różnicy w zakresie OS, odnotowano natomiast niemal dwukrotnie większy odsetek pacjentów pozostających przy życiu w okresie 36 miesięcy w ramieniu badanym w porównaniu z ramię kontrolnym (33,9% vs 17,8%). Agencje *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [29], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [30] oraz *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) [34] nie wydały rekomendacji w zakresie refundacji olaparybu, co prawdopodobnie wynika z niedawnej rejestracji ocenianej interwencji w tym wskazaniu przez europejską agencję EMA (w lipcu 2020 r.) oraz amerykańską FDA (w grudniu 2019 r.).

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Lynparza® (zawierającego olaparyb w dawce 150 mg lub 100 mg, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu podtrzymującym, w monoterapii dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane) w ramach proponowanego Programu lekowego.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

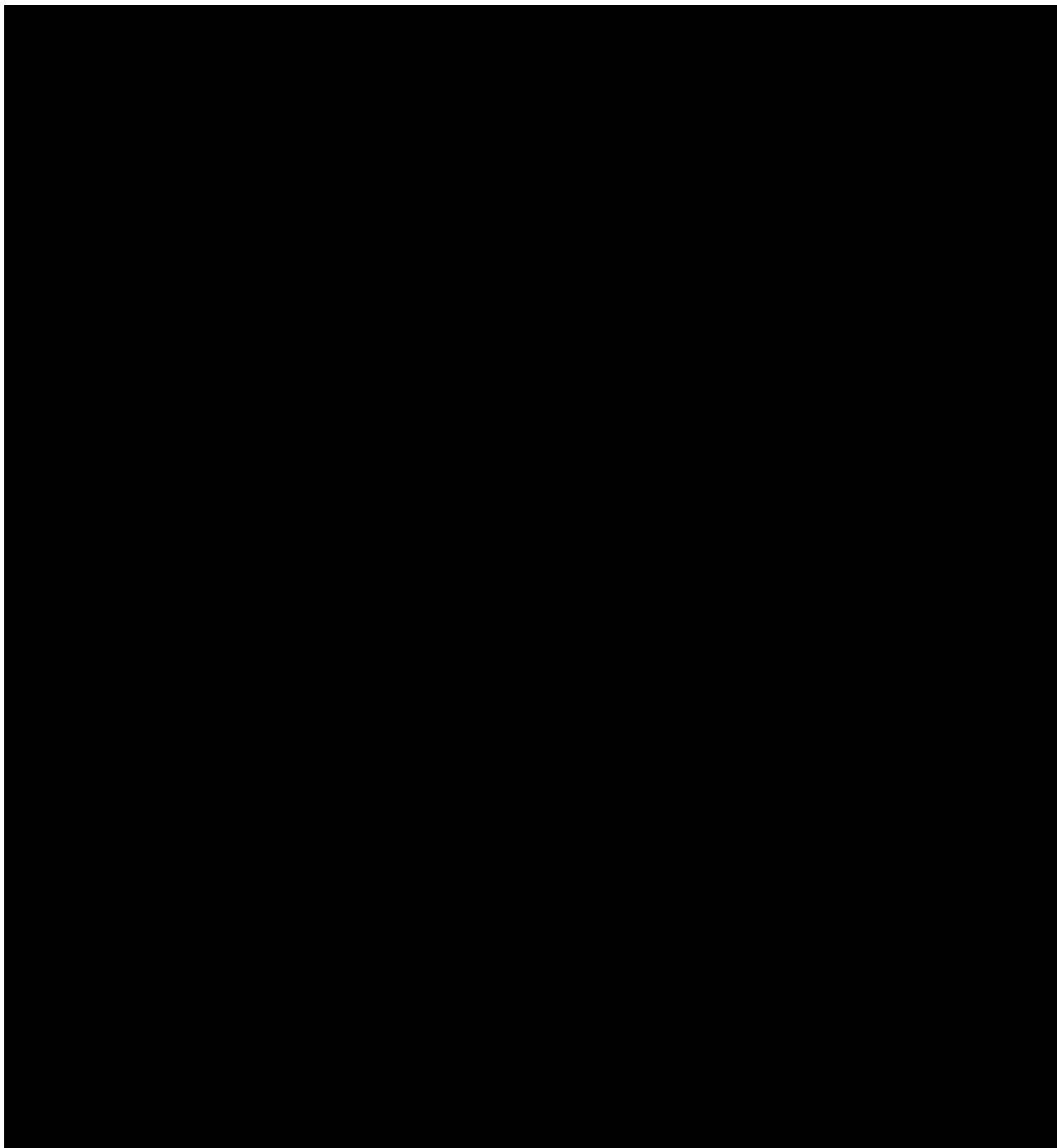
- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Lynparza®, tabletki powlekane) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm i efekty działania leku);
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu);
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczących stosowania produktu leczniczego Lynparza® w analizowanym wskazaniu.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).

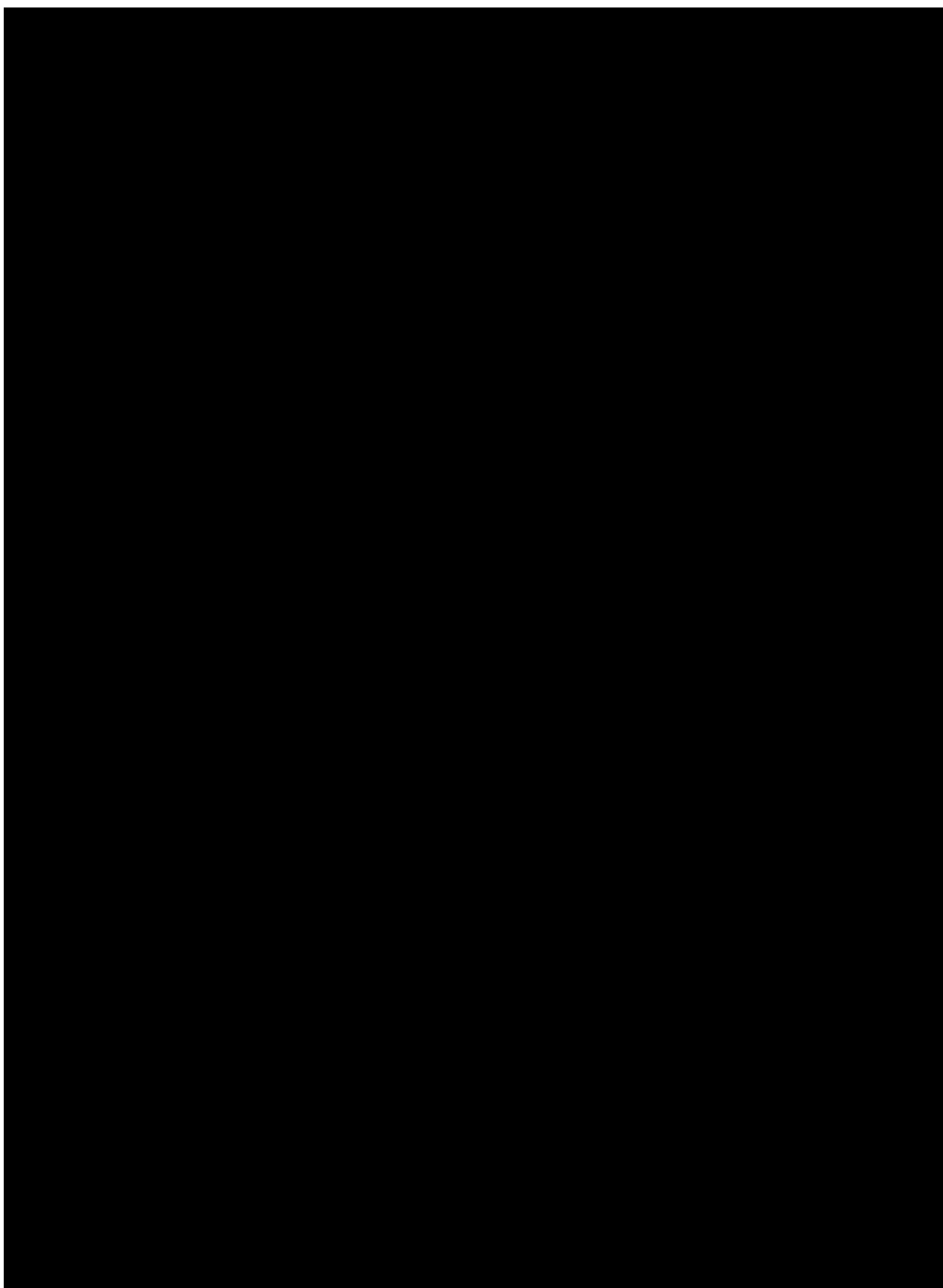


2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Lynparza® zawierający olaparyb, tabletki powlekane) [5] stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



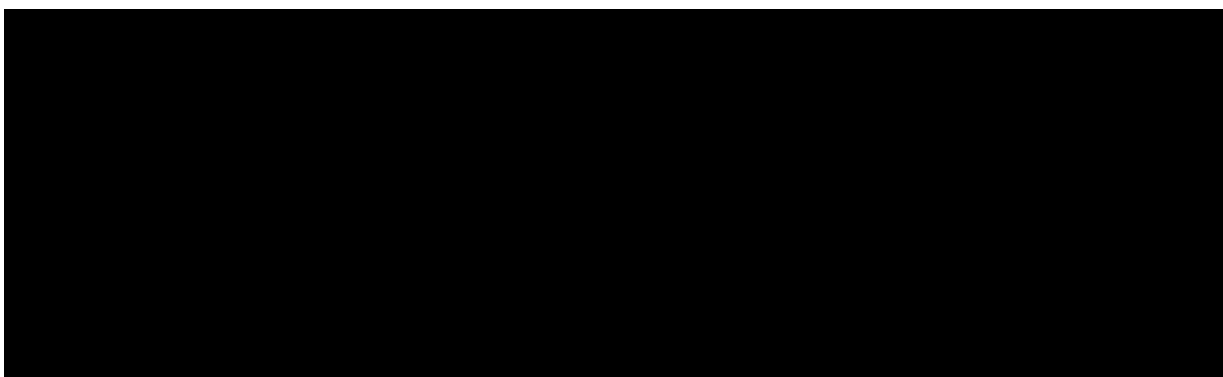
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Lynparza® obejmują również leczenie podtrzymujące w zaawansowanym, nabłonkowym raku jajnika, raku jajowodu, pierwotnym raku otrzewnej, HER2-ujemnym raku piersi oraz przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* [5], a rozpatrywana w niniejszej analizie populacja obejmuje jedynie dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki.

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia olaparybem (Lynparza®, tabletki powlekane) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę nowego Programu lekowego zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia olaparybem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę nowego Programu Zdrowotnego Narodowego funduszu Zdrowia „LECZENIE PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, ██████████ GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENACH *BRCA 1/2* (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9).



ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; NCI CTC – kryteria klasyfikacji działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria*) według opracowane przez *National Cancer Institute* (NCI); ECOG – stopień sprawności ogólnej według *Eastern Cooperative Oncology Group*.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – RAK TRZUSTKI

Nowotwory trzustki to najczęściej guzy lite, rzadziej mogą mieć postać zmian torbielowatych, zawierających przestrzenie płynowe. U około 60-70% chorych guz umiejscowiony jest w głowie trzustki, u 20-25% – w trzonie i ogonie gruczołu, a u 10-20% obejmuje rozległy fragment narządu. Większość nowotworów trzustki jest wybitnie złośliwa, rozrasta się w miejscu powstania i szybko daje przerzuty. Nowotwory złośliwe trzustki stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych [6], [16], [22]. Nowotwory złośliwe trzustki (ICD-10: C25) w około 95% wywodzą się z komórek przewodowych tworzących część zewnątrzwydzielniczą, przede wszystkim z komórek wyściełających przewody trzustkowe. Pozostałe rodzaje nowotworów wywodzą się z części wewnątrzwydzielniczej trzustki i nazywane są guzami neuroendokrynnymi trzustki [7].

Nowotwory z części zewnątrzwydzielniczej trzustki

Najczęstszym rodzajem patomorfologicznym nowotworów złośliwych z części zewnątrzwydzielniczej trzustki jest gruczolakorak przewodowy stanowiący 90-95% przypadków nowotworów trzustki, stąd też zwykle mówiąc o raku trzustki chodzi o ten rodzaj nowotworu [7], [22].

Gruczolakorak trzustki wywodzi się z komórek kanalików wyprowadzających zewnątrzwydzielniczej części trzustki. Nowotwory te cechują się różnym stopniem zróżnicowania tj. od dobrze zróżnicowanych guzów, trudnych do odróżnienia od tkanki prawidłowej, po agresywne - słabo zróżnicowane nowotwory.

Gruczolakorak w 65-90% rozwija się w głowie trzustki; charakteryzuje się wytwarzaniem bardzo bogatego podścieliska łącznotkankowego i słabym unaczynieniem, szerzy się wzdłuż i nacieka osłonki nerwów oraz naczynia krwionośne, stąd szybko daje przerzuty do węzłów chłonnych. Cechy te tłumaczą szybki postęp nowotworu i przynajmniej częściowo, jego oporność na stosowane leki, które, jak wykazano w badaniach eksperymentalnych, nie docierają w wystarczającym stężeniu do komórek nowotworowych. Stosunkowo częsty negatywny wynik biopsji cienkoigłowej spowodowany jest aspiracją tkanki łącznej, zaś w badaniach

obrazowych z podaniem środka kontrastowego, do typowego należy obraz źle unaczynionego guza [10], [16].

Inne, rzadsze typy nowotworów z części zewnątrzwydzielniczej trzustki to:

- rak z komórek pęcherzykowych;
- rak lity rzekomobrodawkowy;
- *pancreatoblastoma* - rak pochodzenia zarodkowego, stwierdzany u dzieci;
- rak anaplastyczny (niezróżnicowany) [7].

Względem gruczolakoraka, guzy te różnią się nieco biologią, rokowaniem i czasem także metodami postępowania terapeutycznego.

Do guzów, które są nowotworami złośliwymi lub mogą się w nie przekształcić, należą też nowotwory typu śluzowego, przede wszystkim: torbielakogruczolak i torbielakogruczolakorak śluzowy oraz wewnątrzprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzowy. Torbielakogruczolak surowiczy niemal zawsze pozostaje guzem łagodnym, chociaż może powodować objawy wywołane miejscowym uciskiem oraz powiększać się w czasie obserwacji [7].

Nowotwory z części wewnątrzwydzielniczej trzustki

Nowotwory z części zewnątrzwydzielniczej trzustki inaczej guzy neuroendokrynne dzielą się na:

- guzy czynne wydzielające do krwi hormony, powodujące określone objawy kliniczne;
- guzy nieczynne, które nie produkują hormonów (stanowiące większość).

Guzy neuroendokrynne wywodzą się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego w trzustce i przewodzie pokarmowym. Guzy neuroendokrynne występują rzadko, zwykle rosną wolniej niż gruczolakorak trzustki. Mogą mieć charakter zarówno łagodny, jak i wysoce złośliwy. Niektóre z łagodnych nowotworów neuroendokrynnych mogą z czasem ulec zezłośliwieniu.

Do guzów czynnych hormonalnie zaliczamy:

- guza gastrynowego (*gastrinoma*);
- guza insulinowego (*insulinoma*);
- guza glukagonowego (*glukagonoma*);
- guza wydzielającego wazoaktywny peptyd jelitowy (*VIPoma*);
- guza wydzielającego peptyd trzustkowy (*PPoma*);
- guza somatostatynowego (*somatostationa*) [6], [7].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA TRZUSTKI

Rak trzustki jest chorobą nabytą, spowodowaną mutacją genową. Zdecydowana większość (>80%) raków trzustki rozwija się w wyniku sporadycznie występujących mutacji. Relatywnie niewielki odsetek (<10%) jest wynikiem dziedzicznych mutacji zarodkowych (germinalnych) [16].

Geny biorące udział w rozwoju raka trzustki można podzielić na 3 grupy: geny supresorowe, onkogeny oraz geny mutatorowe. Nowotwór ten jest spowodowany mutacją w wszystkich trzech typach genów [6].

Funkcją genów supresorowych jest ograniczanie proliferacji komórkowej. Utrata tych właściwości przez mutacje lub delecje powoduje niestabilność genetyczną i zwiększony, niekontrolowany rozrost komórkowy. W powstawaniu raka trzustki biorą udział co najmniej 4 geny supresorowe:

- gen *p16 (CDKN2A)* w chromosomie 9p, który jest inaktywowany w około 95% przypadków raka trzustki. W 40% raków gen jest unieczynniany przez proces nazywany "homozygotyczną delecją", w której oba allele genu są utracone. W następnych 40% gen *p16* jest inaktywowany przez utratę jednego allelu (proces określany jako "utrata heterozygotyczną") połączoną z mutacją genową drugiego allelu. W kolejnych 10-15% raków trzustki *p16* jest unieczynniany przez hypermetylację nukleotydów w promotorze genu. Inaktywacją genu *CDKN2A* prowadzi do utraty białka TP16, które jest regulatorem przejścia fazy G1 w fazę S cyklu komórkowego i związanego z nią nasilenia rozplemu komórek;
- gen *p53* jest drugim najczęściej unieczynnianym genem supresorowym w raku trzustki. Gen *p53* zlokalizowany jest w chromosomie 17p i jest inaktywowany w 50 - 70% raków trzustki. Prawie we wszystkich przypadkach raków gen ten jest unieczynniany przez utratę jednego allelu połączoną z wewnątrzgenową mutacją w drugim. Gen *p53* podobnie jak *p16* pełni ważną rolę w regulacji cyklu komórkowego. Ponadto produkty genu *p53* mogą indukować apoptozę; zaburzenia w genie *p53* sprawiają, że komórki omijają punkty kontroli uszkodzeń DNA i inicjacji sygnałów apoptozy, w wyniku czego dochodzi do niestabilności genomu;
- gen *DPC4* na chromosomie 18q jest inaktywowany w około 50% przypadków raka trzustki. W 30% spowodowane jest to homozygotyczną delecją a w 20% przez utratę heterozygotyczną połączoną z mutacją wewnątrzgenową w drugim allelu. Inaktywacja tego genu zaburza przekazywanie sygnału przez receptor dla transformującego czynnika wzrostu β obecny na powierzchni komórki i wydaje się być relatywnie specyficzna dla raka trzustki;
- gen *BRCA2*, którego inaktywacja występuje w około 6.7% przypadków raka trzustki [6], [11]. Wśród pacjentów testowanych de novo w: Niemczech, Wielkiej Brytanii (min. wśród krajów z powyżej 100 pacjentami), łącznie w przypadku wszystkich rozpatrywanych krajów odsetek pacjentów z mutacją *BRCA1/2* (germinalne i lub somatyczne) wynosił 6,7% [60].

Onkogeny są genami, które po aktywacji przez mutację lub amplifikację posiadają zdolność pobudzania genów mutatorowych do naprawy pomyłek, jakie mogą wystąpić w czasie replikacji DNA. Utrata tej funkcji zmniejsza prędkość naprawy mutacji w genach. Najczęściej aktywowanym onkogenem w raku trzustki jest *KRAS*, należący do rodziny onkogenów *RAS*. Aktywacja odbywa się po mutacji w kodonie 12, 13 lub 61 genu *KRAS*. Występuje ona w ponad 90% przypadków raka trzustki i najczęściej dotyczy kodonu 12. Transkrypcja zmutowanego genu *KRAS*

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



powoduje tworzenie się nieprawidłowego białka Ras, o cząsteczce zablokowanej w konfiguracji stale aktywny, co przyczynia się do aktywacji rozplemu i mechanizmów przeżycia przez szlaki przekazywania sygnałów [6].

Geny mutatorowe są ostatnią grupą, która uczestniczy w powstawaniu raka trzustki; ich mutacje prowadzą do zaburzeń w procesach naprawczych DNA [6], [11].

Nowotwór trzustki wywodzi się z nabłonka przewodów trzustkowych i rozwija stopniowo od zmian przedinwazyjnych do rozwiniętej postaci raka naciekającego. Najlepiej poznanym histopatologicznym prekursorem raka trzustki jest zmiana określona jako śródnabłonkowa neoplazja trzustkowa. Progresja od minimalnie inwazyjnej dysplazji nabłonka (śródnabłonkowej neoplazji trzustkowej stopnia IA i IB) do bardziej nasilonej dysplazji (śródnabłonkowej neoplazji trzustkowej stopnia II i III), a w końcu do raka inwazyjnego, postępuje równolegle ze stopniowym nagromadzeniem się mutacji, m.in. takich jak:

- aktywacja onkogenu *KRAS*;
- inaktywacja genu supresorowego nowotworu *CDKN2A* (kodującego inhibitor kinazy 4 zależnej od cykliny);
- inaktywacja genu supresorowego *p53* i genu *DPC4*, określanego mianem „ulegający delecji w raku trzustki 4” [11].

Mutacje germinalne w genach *BRCA2*, *PALB2*, *p16*, *ATM*, *STK11*, *PRSS1/PRSS2*, *SPINK1* oraz genach odpowiadających za naprawę DNA charakteryzują się zmiennymi odsetkami zwiększonego ryzyka rozwoju raka trzustki. Niemal wszyscy chorzy, u których rozpoznano raka trzustki, są nosicielami jednego lub więcej niż czterech zaburzeń genetycznych [11], [16].

Zaburzenia w ekspresji genów *BRCA1* oraz *BRCA2* wydają się aktualnie najbardziej istotne spośród genetycznych uwarunkowań rozwoju raka trzustki [42]. Białka BRCA1 oraz BRCA2 odgrywają kluczową rolę w mechanizmie naprawy dwuniciowych pęknięć DNA na drodze rekombinacji homologicznej. Guzy z mutacją *BRCA* prowadzącą do niedoboru/ utraty funkcjonalności jednego z białek, tracą możliwość naprawy DNA za pomocą rekombinacji homologicznej, a z kolei upośledzony mechanizm naprawy dwuniciowych pęknięć DNA odpowiada za wrażliwość tych nowotworów na uszkodzenia materiału genetycznego indukowane związkami platyny stosowanymi w czasie chemioterapii [12].

Obecność mutacji w szlaku naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną stwierdza się u około 25% chorych z gruczolakiem trzustki [12], a germinalne zaburzenia ekspresji genów *BRCA1/2* oraz *PALB2* (lokalizator genu *BRCA2*) mogące prowadzić do naruszenia stabilności genomu utrzymywanej dzięki naprawie uszkodzonych nici DNA są rozpoznawane u około 5-9% chorych na przewodowego gruczolaka trzustki [42].

Częstość występowania patogennych mutacji dziedzicznych w genach *BRCA* w badaniu uwzględniającym 159 chorych na przewodowego gruczolaka trzustki wynosiła 2,5% oraz 8,2%, odpowiednio w genie

BRCA1 oraz *BRCA2*. W innym badaniu przeprowadzonym w 2018 roku, obejmującym 615 chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki, skumulowana częstość dziedzicznych mutacji wyniosła 19,8%, w tym 2,4% w genie *BRCA1* oraz 5,7% w genie *BRCA2* oraz 0,2% w genie *PALB2* [12]. **Występowanie sporadycznych mutacji w genie *BRCA2* u chorych z przewodowym gruczolakiem trzustki nie jest dokładnie znane, ale oszacowane zostało na 3,6 do 7%. Rozpowszechnienie mutacji w genie *BRCA1* oraz *PALB2* (będącym lokalizatorem genu *BRCA2*) jest bardziej ograniczone i zostało oszacowane na mniej niż 3% [12], [42].** W innych publikacjach podaje się, że mutacje somatyczne w genach *BRCA1/BRCA2* wykrywane są u maksymalnie 9% niewyselekcjonowanych chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki. Jednocześnie nie podano u jakiego odsetka chorych występują jednocześnie mutacje germinalne oraz somatyczne [42].

2.3. CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA TRZUSTKI

2.3.1. UWARUNKOWANIA GENETYCZNE

Rozwój około 10% przypadków raka trzustki jest związany ze stwierdzoną predyspozycją genetyczną do tego nowotworu. Najczęściej spotykany jest rodzinie występujący rak trzustki, definiowany jako wystąpienie choroby u co najmniej dwóch krewnych pierwszego stopnia, który odpowiada za 5-10% wszystkich zachorowań na raka trzustki i najczęściej wiąże się z mutacją w genie *BRCA2* [16], [42]. U pacjentów z rodzinie występującym rakiem trzustki, częstość występowania mutacji w genie *BRCA2* może wynosić do 17% [42]. Ryzyko raka trzustki w takiej sytuacji wzrasta wraz z liczbą krewnych dotkniętych rakiem trzustki (nawet 32-krotnie względem średniej dla populacji), gdy chorowało 3 lub więcej członków rodziny i gdy zachorowania dotyczyły osób przed 50. rokiem życia. Również krewni pierwszego stopnia chorych na sporadycznego tj. bez uchwytnej przyczyny genetycznej raka trzustki mają umiarkowanie podwyższone ryzyko raka trzustki w porównaniu z ogólną populacją [7], [10].

Względne ryzyko wystąpienia gruczolakoraka trzustki u pacjentów z dziedziczną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2* zostało oszacowane na odpowiednio 2,26 oraz 10 [12]. Bardziej dokładne dane wskazują na względne ryzyko rozwoju przewodowego gruczolakoraka trzustki w ciągu całego życia wynoszące od 3,5 do 10 w przypadku dziedzicznej mutacji w *BRCA2* oraz 2,26 do 3 u nosicieli tylko mutacji w genie *BRCA1*, w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami ww. mutacji [42].

Co istotne, zachorowania na raka trzustki u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA* są raportowane w młodszym wieku niż w przypadkach sporadycznego raka trzustki. Większość pacjentów jest diagnozowana w 7. i 8. dekadzie życia [8], podczas gdy średnia wieku chorych z mutacją w *BRCA1/BRCA2* w momencie rozpoznania wynosi 63-66 lat [54]. Jednocześnie, obecność mutacji w genach *BRCA*

jest czynnikiem predykcyjnym poprawy wskaźników przeżywalności chorych poddanych chemioterapii opartej na związkach platyny [55].

Większe ryzyko wystąpienia raka trzustki wiąże się również z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie, zwykle związanymi z zachorowaniami także na inne nowotwory, takimi jak np.:

- zespół dziedzicznego przewlekłego zapalenia trzustki (w 80% przypadków za rozwój patologii odpowiada mutacja genu *PRSS1* kodującego syntezę trypsynogenu, w wyniku której dochodzi do przedwczesnej aktywacji trypsynogenu oraz zaburzenia jego inaktywacji, co prowadzi do uszkodzenia trzustki; ryzyko raka trzustki jest podwyższone nawet 70-krotnie, co przekłada się na 40% skumulowane ryzyko rozwoju raka trzustki do 75. roku życia);
- dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. *hereditary nonpolyposis colon cancer*; HNPCC) inaczej *zespół Lyncha*;
- dziedziczny rak piersi i jajnika (mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2*, które zwiększają ryzyko rozwoju raka piersi i jajnika, ale także raka trzustki oraz jelita grubego, żołądka, gruczołu krokowego i szyjki macicy);
- zespół Peutza i Jeghersa (związany z mutacjami w *STK11* będącym genem supresorowym kinazy serynowej/treoninowej; ryzyko raka trzustki może wynosić nawet 40% w ciągu życia);
- rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. *Familial Adenomatous Polyposis*; FAP);
- zespół ataksja–teleangiectazja (wywołany mutacją genu *ATM*, który koduje kinazę serynową/treoninową i odgrywa ważną rolę w naprawie DNA; mutacja zwiększa ryzyko raka, szczególnie piersi, ale także trzustki);
- rodzinny zespół atypowych znamion dysplastycznych związanych z czerniakiem (ang. *Familial Atypical Multiple Mole Melanoma*; FAMMM [obecność tej mutacji nie tylko zwiększa ryzyko raka trzustki, ale wiąże się też z 60-90% ryzykiem wystąpienia czerniaka złośliwego w wieku 80 lat]);
- zwłóknienie torbielowate – mukowiscydoza (wywołane mutacją genu *CFTR*, kodującego białka kanału chlorkowego; przewlekły odczyn zapalny w trzustce zwiększa ryzyko rozwoju raka gruczołowego trzustki);
- zespół Li i Fraumeniego [6], [10], [13], [16].

Ryzyko zachorowania na raka trzustki u osób z obciążonym wywiadem rodzinnym (zachorowanie u krewnego pierwszej linii) jest 18-krotnie większe niż w populacji ogólnej [6].

Najczęstsze zespoły genetyczne, wraz ze stwierdzanymi mutacjami genetycznymi i szacowanym ryzykiem raka trzustki przedstawiono w tabeli poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Tabela 2. Zespoły genetyczne predysponujące do powstania raka trzustki [7], [8], [10].

Zespół	Mutacja w genach	Ryzyko raka trzustki w ciągu życia [7]	Względne zwiększenie ryzyka rozwoju raka trzustki [8]
Rodzinny rak trzustki	<i>BRCA2</i> w 20%, <i>PALB2</i> , nieznane	Do 50%	5–32 (zależnie od liczby osób z chorobą w rodzinie)
Zespół rodzinnego występowania znamion atypowych i czerniaka	<i>TP16</i> (19bpdel)	Do 17%	-
Dziedziczny rak piersi i jajnika	<i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	Różnie	2–4
Zespół Peutz-Jeghersa	<i>STK11/LKB1</i>	36%	132
Mukowiscydoza	<i>CFTR</i>	5%	5
Dziedziczne zapalenie trzustki	<i>PRSS1</i>	30-40%	53–67
Rodzinna polipowatość jelita grubego	<i>APC</i>	?	-
Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością	<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2</i>	Do 5%	9
Zespół FAMMM	<i>CDKN2A</i>	-	22–38

2.3.2. INNE CZYNNIKI RYZYKA

Istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka trzustki jest wiek; większość pacjentów jest diagnozowana po ukończeniu 50. roku życia, a szczyt zapadalności przypada na 7. i 8. dekadę życia [8].

Wskazuje się kilka czynników środowiskowych, które mają znaczenie w patogenezie raka trzustki, głównie takich jak palenie tytoniu, otyłość oraz brak aktywności fizycznej, przy czym związek raka trzustki z paleniem tytoniu należy do najlepiej udokumentowanych i potwierdzonych. Odsetek raków trzustki związanych z paleniem waha się między 15% a 30% w zależności od populacji. Ryzyko wystąpienia raka trzustki zwiększa się proporcjonalnie do ilości wypalanego tytoniu oraz czasu ekspozycji na dym [10], [11], [22], [41]. Według danych *United European Gastroenterology* z 2017 roku, palenie tytoniu związane jest z 20% przypadków raka trzustki i powoduje 75% wzrost ryzyka rozwoju tego nowotworu w porównaniu z osobami niepalącymi [9]. Uważa się, że czynnikiem karcynogennym dla trzustki są nitrozaminy zawarte w dymie tytoniowym [6].

Kolejnym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka trzustki jest otyłość. Otyłość wiąże się z wyższym o 47% ryzykiem rozwoju raka trzustki, a ponadto przyczynia się do gorszego rokowania i wskaźników przeżywalności chorych z rakiem trzustki w porównaniu do pacjentów z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) [9].

Dieta stanowi czynnik ryzyka poprzez swój wpływ na masę ciała, jednocześnie jako czynnik ryzyka rozwoju raka trzustki potwierdzone zostało nadmierne spożywanie mięsa a także węglowodanów i tłuszczów pochodzenia zwierzęcego zawierających nasycone kwasy tłuszczowe [6], [16], [41].

Za choroby zwiększające ryzyko zachorowania uważa się cukrzycę, przewlekłe zapalenie trzustki i niedokwaśność soku żołądkowego w wyniku przebytego leczenia chirurgicznego choroby wrzodowej [6].

Częstość występowania raka trzustki jest większa u chorych na cukrzycę, zarówno 1, jak i 2 typu. Pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w czasie 4 lat mają o 50% większe ryzyko raka trzustki w porównaniu do chorych z cukrzycą trwającą ≥ 5 lat [9]. Z upływem czasu od rozpoznania cukrzycy ryzyko rozpoznania raka trzustki zmniejsza się [13].

Z kolei, przewlekłe zapalenie trzustki zwiększa ryzyko raka trzustki nawet 25-krotnie po 20 latach trwania choroby, a zwłaszcza jej ciężkiej postaci i może być związane przyczynowo z 4-5% raków trzustki [9], [10]. Na podłożu przewlekłego zapalenia trzustki, w 60-90% przypadków związanego z nadużywaniem alkoholu, skutkiem długotrwałego działania cytokin prozapalnych, jak np. IL-6 i IL-11, może rozwinąć się rak gruczolowy trzustki. Udział w rozwoju przewlekłego zapalenia mają też metabolity etanolu tj. aldehyd octowy, oraz powstające estry etylowe wolnych kwasów tłuszczowych [13].

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest również związane z zakażeniami: *Helicobacter pylori*, wirusowym zapaleniem wątroby typu B i ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV) [16].

Ryzyko zachorowania na raka trzustki zwiększa się pod wpływem ekspozycji na niektóre związki chemiczne. Badania nad wpływem środowiska pracy pozwoliło na stwierdzenie związku wykonywanego zawodu z ryzykiem zachorowania na raka trzustki u pracowników przemysłu mięsnego oraz chemicznego narażonych na kontakt z pestycydami, chlorkami metylenu, dwuchlorkiem etylu, chlorhydryny, etylenu i propylenu, beta naftyloaminą, benzydyną, DDT, a także związki niklu, chromu, pył krzemowy i inne [6], [16], [41].

2.4. EPIDEMIOLOGIA RAKA TRZUSTKI

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA TRZUSTKI NA ŚWIECIE

Rak trzustki jest jednym z nowotworów złośliwych o wzrastającej częstości występowania na całym świecie. W roku 2015 liczba nowo rozpoznanych raków trzustki wynosiła 367 000, a zgonów w wyniku tej choroby odnotowano 359 000 [6], [8]. Według danych amerykańskich w 2018 roku na świecie rozpoznano 460 000 nowych przypadków raka trzustki [15].

Jest to także siódmy najczęściej występujący nowotwór w Europie. W 2018 roku liczba przypadków raka trzustki na świecie w 2018 roku wynosiła 458 918, przy proporcji mężczyzn do kobiet 1 : 1,13.

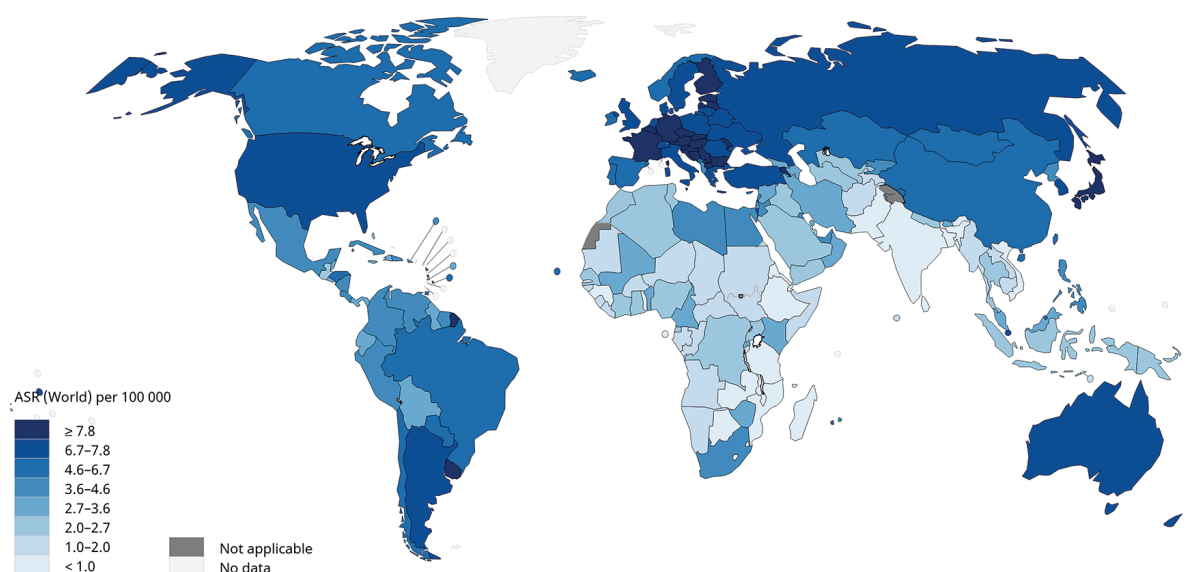
Mimo postępu w zakresie wiedzy o czynnikach ryzyka zachorowania i nowszych narzędziach do wczesnej diagnostyki, szacuje się, że częstość zachorowania na raka trzustki będzie nadal wzrastać [14].

Geograficznie rak trzustki częściej występuje w populacjach krajów uprzemysłowionych. Najwyższe ryzyko zachorowania (około 8-12/100 000 u mężczyzn i 6-7/100 000 u kobiet) notuje się głównie w: USA, krajach Europy (głównie Środkowej i Północnej), Australii i w Argentynie. W krajach uprzemysłowionych aktualnie rejestruje się corocznie od 8 do 10 nowych przypadków raka trzustki na 100 000 mieszkańców. Najniższe ryzyko zachorowania na raka trzustki notuje się w krajach afrykańskich, Indiach, Iranie i Iraku (poniżej 2/100 000 u mężczyzn, poniżej 1/100 000 u kobiet) [6], [7], [41].

W oparciu o dane GLOBOCAN w 2018 roku na świecie zdiagnozowano 458 918 nowych przypadków raka trzustki, co stanowiło 2,5% wszystkich rozpoznanych nowotworów złośliwych, a w Europie stwierdzono 132 559 przypadków [41].

Wskaźnik zapadalności na raka trzustki standaryzowany dla wieku (ang. *age-standardized rate (ASR) incidence*) był najwyższy w Europie (7,7 na 100 000 mieszkańców) oraz w Ameryce Północnej (7,6 na 100 000), a następnie w Oceanii (6,4 na 100 000). Najniższy wskaźnik zapadalności raportowano w Afryce, gdzie został oszacowany na 2,2 na 100 000 mieszkańców. Obserwowano 30-krotną różnicę odnośnie do współczynnika zapadalności pomiędzy krajem o najwyższym wskaźniku (Węgry – 10,8), a najniższym wskaźniku zapadalności na raka trzustki (Gwinea – 0,35) [14].

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, pancreas, both sexes, all ages

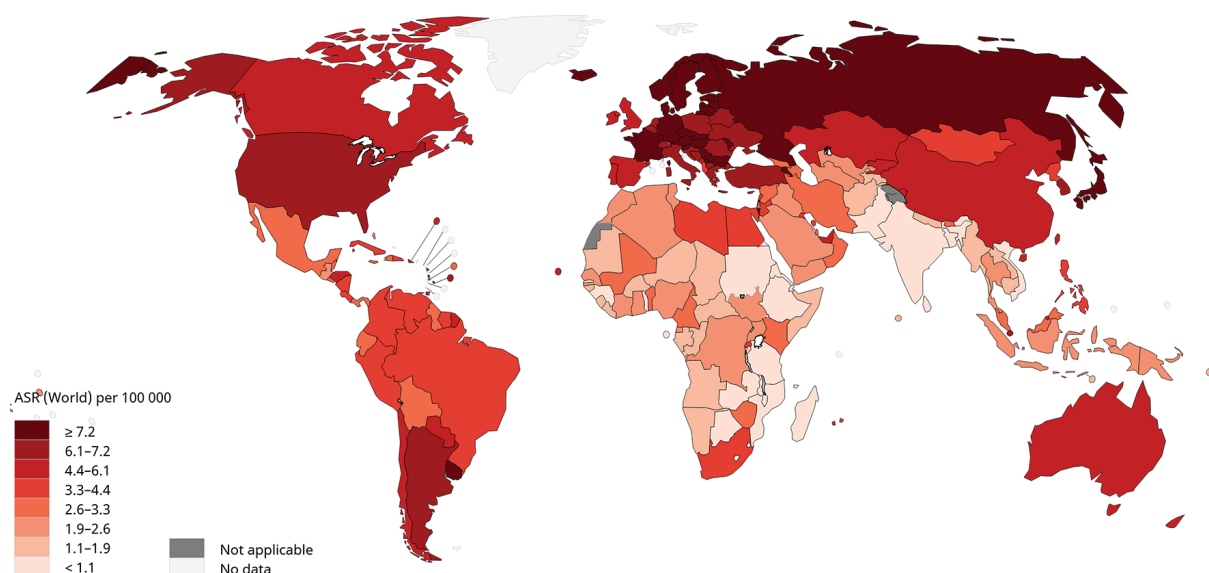


Schemat 1. Standaryzowany dla wieku (*age-standardized rates – ASRs*) współczynnik zapadalności na raka trzustki dla obydwu płci (w przeliczeniu na 100 000 osób) w 2018 roku [14].

Wskaźnik zapadalności na raka trzustki dla obu płci wzrasta wraz z wiekiem, ponieważ nowotwór ten rzadko jest diagnozowany u osób przed 55. rokiem życia [14].

Według danych GLOBOCAN w 2018 roku raportowano na świecie 432 242 zgonów z powodu raka trzustki, co stanowiło 4,5% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Najwyższy współczynnik śmiertelności odnotowano w Zachodniej Europie (7,6 na 100 000 mieszkańców), Centralnej i Wschodniej Europie (7,3 na 100 000), a następnie w Północnej Europie i Północnej Ameryce (6,5 na 100 000). Najniższy wskaźnik śmiertelności z powodu raka trzustki obserwowano w państwach Wschodniej Afryki (1,4 na 100 000), Afryce Południowo-Wschodniej oraz Afryce Zachodniej (2,1 na 100 000 mieszkańców) [14].

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, pancreas, both sexes, all ages



Schemat 2. Standaryzowany dla wieku (age-standardized rates – ASRs) współczynnik śmiertelności z powodu raka trzustki dla obydwu płci (w przeliczeniu na 100 000 osób) w 2018 roku [14].

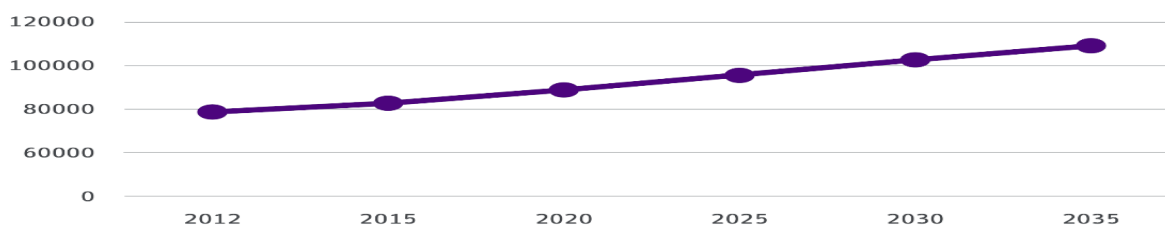
Współczynnik śmiertelności z powodu raka trzustki rośnie wraz z wiekiem, zarówno u mężczyzn i kobiet; blisko 90% zgonów z powodu tego nowotworu występuje po chorych po 55. roku życia [14].

Według danych *United European Gastroenterology* rak trzustki cechuje się najniższym wskaźnikiem przeżywalności w Europie i odpowiedzialny jest za ponad 95 000 zgonów każdego roku. W krajach Unii Europejskiej w latach 1992-2016 liczba zgonów z powodu raka trzustki wzrosła o 62% tj. z 56 072 zgonów w 1992 roku do 90 591 zgonów w 2016 roku. Ostatnie badania wskazały, że liczba zgonów z powodu raka trzustki przewyższyła w 2017 roku śmiertelność w wyniku raka piersi, co oznacza, że choroba ta była wówczas trzecią wiodącą przyczyną wszystkich zgonów z powodu nowotworów, tuż za rakiem płuca oraz rakiem jelita grubego [9].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Estimated number of pancreatic cancer deaths in EU



Schemat 3. Oszacowana liczba zgonów na raka trzustki w Unii Europejskiej do 2035 roku [9].

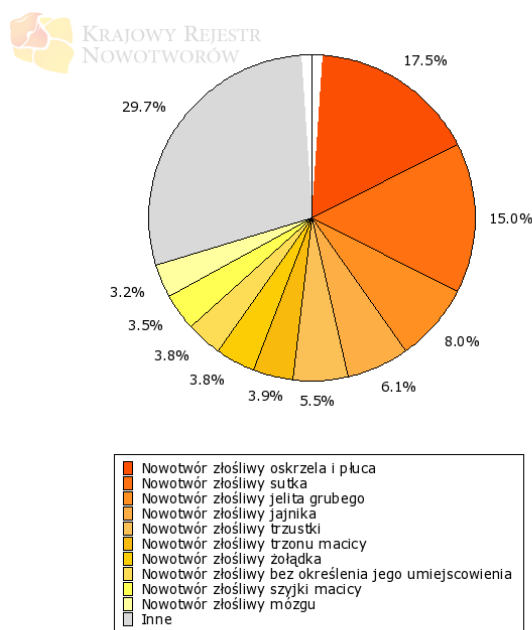
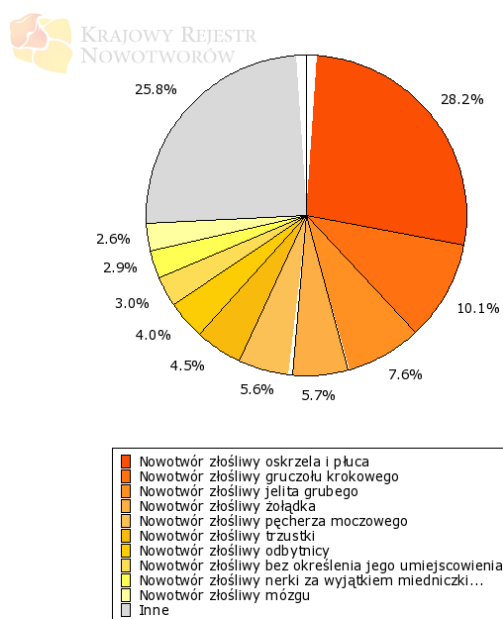
W Stanach Zjednoczonych rak trzustki jest przyczyną 7% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Według danych *American Society of Clinical Oncology*, prognozy na 2020 rok zakładały rozpoznanie raka trzustki u 57 600 osób, a zgon w wyniku tego nowotworu u 47 050 chorych [15]. Szacuje się, że w 2030 roku, przewodowy gruczolakorak trzustki stanie się drugą z kolei, wiodącą przyczyną zgonów w tym państwie [42].

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA TRZUSTKI W POLSCE

W Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), nowotwory złośliwe trzustki (ICD-10 C25) stanowią około 2-3% zachorowań u każdej z płci. W 2018 roku rozpoznano 1 836 nowych przypadków raka trzustki u mężczyzn i 2 001 u kobiet [7], co odpowiada **surowemu wskaźnikowi zachorowalności na poziomie 10/ 100 000 mieszkańców.**

Pod względem śmiertelności rak trzustki zajmował w 2018 roku odpowiednio 5. pozycję wśród wszystkich nowotworów w populacji kobiet i 6. pozycję w populacji mężczyzn; z powodu raka trzustki odnotowano 5 004 zgony, w tym 2 478 u mężczyzn oraz 2 526 u kobiet [7], [8].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekanie) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Schemat 4. Odsetek zgonów na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2018 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [7].

W latach 80. i 90. ubiegłego wieku odnotowano gwałtowne zwiększenie zapadalności na raka trzustki, po którym nastąpił spadek, a od kilku lat zachorowalność jest na ustabilizowanym poziomie. Pomimo tych stosunkowo niskich wartości tj. około 1/4 niższych, w porównaniu z średnią dla krajów Unii Europejskiej, umieralność w Polsce znacznie przekracza średnią dla UE. Według GLOBOCAN liczba nowych rozpoznań raka trzustki w Polsce w 2030 roku ma osiągnąć ponad 6 500 [8].

Tabela 3. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego trzustki (C25) w Polsce, w latach 2000-2018, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów; łączna liczba dla obu płci oraz współczynniki surowe dla zachorowań i zgonów u mężczyzn i kobiet [7].

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Łączna liczba zachorowań*	Surowy współczynnik zachorowań		Łączna liczba zgonów*	Surowy współczynnik zgonów	
		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
2000	3204 (1681+1523)	8,95	7,67	3764 (1917+1847)	10,21	9,30
2001	3114 (1625+1489)	8,66	7,49	3720 (1872+1848)	9,97	9,30
2002	3085 (1590+1495)	8,59	7,58	3809 (1939+1870)	10,47	9,49
2003	3374 (1743+1631)	9,43	8,28	4017 (2016+2001)	10,90	10,16
2004	3169 (1609+1560)	8,71	7,92	3923 (2001+1922)	10,83	9,76
2005	3198 (1617+1581)	8,76	8,03	4072 (2090+1982)	11,32	10,06

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Rok	Zachorowania			Zgony		
	Łączna liczba zachorowań*	Surowy współczynnik zachorowań		Łączna liczba zgonów*	Surowy współczynnik zgonów	
		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
2006	3200 (1617+1583)	8,77	8,04	4201 (2079+2122)	11,28	10,77
2007	3182 (1575+1607)	8,55	8,16	4376 (2174+2202)	11,80	11,18
2008	3254 (1659+1595)	9,01	8,09	4522 (2253+2269)	12,24	11,51
2009	3227 (1664+1563)	9,03	7,92	4547 (2350+2197)	12,76	11,14
2010	3254 (1626+1628)	8,72	8,19	4530 (2280+2250)	12,23	11,32
2011	3290 (1645+1645)	8,82	8,28	4448 (2238+2210)	12,00	11,12
2012	3577 (1816+1761)	9,74	8,86	4772 (2375+2397)	12,73	12,06
2013	3541 (1798+1743)	9,71	8,77	4730 (2375+2355)	12,83	11,85
2014	3618 (1812+1806)	9,73	9,09	4983 (2464+2519)	13,23	12,68
2015	3578 (1778+1800)	9,56	9,07	4909 (2469+2440)	13,27	12,29
2016	3486 (1744+1742)	9,38	8,78	4908 (2396+2512)	12,89	12,66
2017	3508 (1738+1770)	9,35	8,92	4864 (2409+2455)	12,96	12,38
2018	3837 (1836+2001)	9,88	10,09	5004 (2478+2526)	13,33	12,74

*dla mężczyzn i kobiet.

Według danych z bazy GLOBOCAN w 2018 roku zanotowano w Polsce 5 786 nowych przypadków raka trzustki (surowy wskaźnik zachorowalności – 15/ 100 000), co stanowiło 3,1% wszystkich przypadków rozpoznania nowotworu złośliwego. Z powodu raka trzustki zmarło łącznie 5 715 chorych, co stanowi 5,0% wszystkich zgonów będących wynikiem nowotworu złośliwego [38].

Obserwowana różnica między danymi wygenerowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów [7] a danymi przedstawionymi przez GLOBOCAN [38] może wynikać ze sposobu raportowania/ zgłaszania przypadków. W przypadku KRN wyeliminowano ryzyko podwójnego zapisu pacjentów w bazie. Z kolei, w publikacji [38], jako źródło danych z zakresu zachorowalności wskazano 6 regionalnych rejestrów.

Na podstawie danych z KRN, większość zachorowań na nowotwory złośliwe trzustki w Polsce występuje po 50. roku życia (92% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet). Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem począwszy od piątej dekady życia osiągając szczyt w dziewiątej dekadzie życia u obu płci (45-50 na 100 000 osób) [7].

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano raka trzustki w latach 2000-2002 jednoroczne wskaźniki przeżyć wynosiły 23,1% u mężczyzn i 22,6% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 22,5%, wśród kobiet 22,9%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z rakiem trzustki w ciągu pierwszej dekady XXI u mężczyzn pozostały na stałym poziomie (8,9% w latach 2000-2002 wobec 8,5% w latach 2003-2005); u kobiet nieznacznie wzrosły (z 7,4% w latach 2000-2002 do 9,1% w latach 2003-2005) [7].

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych trzustki tj. około 95% zgonów u obu płci występuje po 50. roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia do około 89/100 000 u mężczyzn po 80 roku życia i 75/100 000 u najstarszych kobiet [7].

Brak jest dokładnych danych dotyczących chorobowości przerzutowego gruczolakoraka trzustki w Polsce. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, na nowotwory złośliwe trzustki (kwalifikowane do ICD-10: C.25.0, C.25.1, C.25.2, C.25.3, C.25.7, C.25.8, C.25.9), w latach 2013 oraz 2014 leczonych było odpowiednio 6 800 oraz 7113 osób [45]. Dane te mogą w przybliżeniu odpowiadać chorobowości w Polsce, niemniej uwzględniając wzrastającą częstość zachorowania na raka trzustki, liczby te mogą być aktualnie zaniżone względem rzeczywistej chorobowości.

Jednocześnie, nie odnaleziono współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego dotyczącego populacji docelowej specyficznej zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

2.5. OBJAWY, POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA RAKA TRZUSTKI

2.5.1. OBJAWY RAKA TRZUSTKI

Obraz kliniczny raka trzustki zależy od jego lokalizacji, wielkości, inwazyjności oraz stopnia naciekania sąsiednich narządów. Najwcześniej objawy raka trzustki ujawniają się w przypadku guza głowy trzustki, który powoduje niedrożność dróg żółciowych. Guzy trzonu i ogona trzustki są zwykle wykrywane później, w bardziej zaawansowanych stadiach [6], [16].

Choroba we wczesnym stadium, zwłaszcza w przypadku guzów trzonu i ogona, rozwija się asymptomatycznie (bezobjawowo), stąd też wczesny rak trzustki zwykle jest wykrywany przypadkowo. Podejrzanie nowotworu mogą budzić: atypowa cukrzyca lub nietolerancja glukozy, zwłaszcza u osoby w starszym wieku, objawy choroby zatorowo-zakrzepowej, epizod zapalenia trzustki o niejasnej etiologii [22].

W ponad 20% przypadków w momencie ustalenia rozpoznania raka trzustki proces chorobowy jest już znacznie zaawansowany, nacieka większą część narządu a nawet go przekracza.

Do typowych objawów zaawansowanego raka trzustki należą:

- utrata masy ciała;
- bóle w nadbrzuszu (promieniujące do kręgosłupa, co oznacza zwykle naciek w przestrzeni zaotrzewnowej i nieresekcyjność guza, nasilające się po posiłkach, a złagodzone w pozycji embrionalnej; występują wcześniej u chorych z guzami ogona i trzonu);
- żółtaczka (częściej u chorych z guzami głowy trzustki; w przypadku raka trzonu lub ogona trzustki żółtaczka jest wywołana przerzutami do wątroby lub uciskiem powiększonych węzłów chłonnych na drogi żółciowe we wnęce wątroby);
- biegunka tłuszczowa.

Do innych objawów raka trzustki należą: nudności i wymioty, brak łaknienia, biegunki lub/i zaparcia, które mogą być wynikiem zarówno upośledzonej drożności przewodu pokarmowego (głównie dwunastnicy u 20% chorych z rakiem głowy trzustki), objawem ogólnym choroby rozrostowej, jak i gastroparezy nowotworowej.

W badaniu przedmiotowym często stwierdza się wyczuwalny przez powłoki guz w nadbrzuszu, wodobrzusze, powiększone węzły chłonne (typowo nadobojczykowe) lub powiększony, zastoinowy, niebolesny pęcherzyk żółciowy tzw. objaw Courvoisiera [6], [10], [22].

Ostre zapalenie trzustki stanowi objaw raka u około 5% chorych i wynika z niedrożności przewodu trzustkowego, stąd też u pacjentów, u których nie stwierdzono ewidentnej etiologii zapalenia należy zawsze wykluczyć nowotwór. Cukrzycę lub nietolerancję glukozy stwierdza się aż do 70% chorych, a przyczyną tych zaburzeń jest amyлина, polipeptyd wydzielany przez guz, wywołujący m.in insulinooporność. Po chirurgicznym usunięciu nowotworu przebieg cukrzycy może się znacząco poprawić. W związku z ww. zależnością, zaleca się, aby u dorosłych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, bez wywiadów rodzinnych cukrzycy i czynników do niej predysponujących, rozważyć przeprowadzenie diagnostyki w kierunku raka trzustki. Rak trzustki wydziela również szereg substancji o działaniu prozakrzepowym prowadzących do zakrzepicy żyłnej (wędrujące zakrzepowe zapalenie żył), jak i zakrzepicy żył kończyn dolnych i zatorowości płucnej [10].

Wyniki rutynowych badań laboratoryjnych są na ogół nieswoiste i mogą polegać na nieznaczących nieprawidłowościach w aktywności enzymów wątrobowych, hiperglikemii oraz niedokrwistości [11].

Typ histologiczny guza ma również wpływ na objawy przez niego wywołane. Ponad 75% raków pochodzi z komórek przewodów trzustkowych, dając typowe objawy. Jednak rzadko występujące nowotwory, takie jak: rak groniastokomórkowy - dający często wcześniej krwawienie oraz, w związku wydzieleniem

przez jego komórki amylazy, martwicę podskórnej tkanki tłuszczowej oraz guzy neuroendokryne, cystyczne czy chłoniaki, mogą dawać mniej typowe objawy, utrudniając tym samym rozpoznanie [6].

2.5.2. METODY DIAGNOZOWANIA RAKA TRZUSTKI

Celem wstępnej diagnostyki w raku trzustki są: potwierdzenie rozpoznania, ocena stopnia zaawansowania choroby i jej resekcyjności oraz stanu chorego, co umożliwi ustalenie planu leczenia [22], [40].

U chorych z rakiem trzustki jedynym markerem biologicznym o udowodnionej przydatności w praktyce klinicznej, ułatwiającym monitorowanie leczenia i wczesne wykrywanie nawrotu choroby po leczeniu, jest CA19-9 [11]. Podwyższone stężenie CA19-9 w surowicy krwi obserwuje się u około 75-85% chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki. Jego znaczenie we wczesnej diagnostyce jest jednak ograniczone ze względu na małą czułość i swoistość, które u objawowych pacjentów wynoszą już odpowiednio 79-81% oraz 82-90%, a we wczesnym stadium nowotworu stężenie CA19-9 u części chorych jest bardzo małe lub nieznaczalne. W większości przypadków, wzrost stężenia CA19-9 powyżej 100 U/ml wskazuje, że nowotwór trzustki jest już nieresekcyjny, wysoko zaawansowany lub rozsiany [40].

Wśród nowych biomarkerów o dużym potencjale wymienia się ocenę krążącego DNA z guza (tzw. płynna biopsja), a także wykrywanie we krwi rozgałęzionych aminokwasów, które według jednego z badań mogą się pojawiać w krążeniu nawet na kilka lat przed rozwojem zaawansowanego raka trzustki [8].

Z kolei, wysoka częstotliwość występowania mutacji w kodonie 12 genu *KRAS* w raku trzustki, stwarza potencjalne możliwości wykonywania testów molekularnych nie tylko tkanki nowotworowej, ale również krwi, soku trzustkowego i stolca. Badania wskazują na diagnostyczne znaczenie onkogenu *KRAS* w celu wczesnego rozpoznania tego nowotworu [6].

W przypadku podejrzenia raka trzustki zasadnicze znaczenie mają badania obrazowe, w trakcie których należy określić rozmiar guza oraz ewentualne zajęcie przez nowotwór najważniejszych okolicznych naczyń tętniczych i żylnych, aby ustalić stopień zaawansowania według klasyfikacji TNM (por. rozdz. 2.5.3.) [16].

Podstawowym badaniem radiologicznym powinna być angiografia tomografii komputerowej (angio-TK) z oceną narządów w fazie tętniczej i żylniej, co pozwala ocenić rozległość choroby, a przede wszystkim stanowi złoty standard przy ocenie resekcyjności raka. W przypadku przeciwwskazań do wykonania tomografii komputerowej z kontrastem zalecane jest badanie techniką rezonansu magnetycznego. Wartość rezonansu magnetycznego w porównaniu z TK jest podobna, ale za użyciem rezonansu przemawia jego przydatność do oceny zmian w wątrobie, niemożliwych do wykrycia w TK; badanie

techniką rezonansu magnetycznego może wnieść dodatkowe informacje zwłaszcza w przypadku podejrzenia zmian w przewodach trzustkowych (tzw. *double duct sign* - objawu obserwowanego w przypadku guzów głowy trzustki).

Ultrasonografia (USG) jamy brzusznej jako metoda tania, łatwo dostępna i nieinwazyjna wydaje się być najlepszym pierwszym badaniem obrazowym w przypadku podejrzenia raka trzustki, a zwłaszcza wstępnego różnicowania żółtaczk, jednak zdolność rozdzielcza USG jest ograniczona zwłaszcza u pacjentów otyłych, a w interpretacji badania mogą także przeszkadzać gazy zgromadzone w pętlach jelitowych. Dokładność tej metody w wykrywaniu i ocenie zaawansowania raka trzustki jest jednak niska, szczególnie w przypadku guzów trzonu i ogona trzustki i wynosi około 75%, co po części wynika z trudności w obrazowaniu trzustki w badaniu ultrasonograficznym.

W przypadkach, w których udaje się zobrazować zmianę, można wykonać biopsję pod kontrolą USG. U większości pacjentów materiał do rozpoznania histopatologicznego pobierany jest podczas wykonywania endoskopowej ultrasonografii, która zapewnia doskonałą rozdzielczość w zakresie trzustki i tkanek otaczających, jednak jakość badania w dużym stopniu zależy od doświadczenia lekarza, który je wykonuje [8], [10], [16], [40]. Ocena histopatologiczna jest konieczna do ustalenia ostatecznego rozpoznania, bowiem nie istnieją objawy patognomiczne dla raka trzustki. Należy także wykluczyć zarówno inne choroby nowotworowe wymagające odmiennego leczenia (takie jak rak neuroendokryny lub chłoniak), jak i przerzuty innych nowotworów (np. czerniak, rak płuca lub rak nerki) oraz choroby nienowotworowe (np. guzy zapalne, gruźlica czy sarkoidoza) [8].

Badania genetyczne wykazały, że progresja zmian od inicjacji do powstania raka z przerzutami w przypadku raka trzustki trwa 15 lat. Stwarza to, jak się wydaje, dostatecznie dużo czasu, by chorobę rozpoznać odpowiednio wcześnie, niemniej **mimo zwiększenia dostępności i poprawy jakości diagnostyki, wprowadzenia nowych technik diagnostycznych, nadal rak trzustki rozpoznawany jest zbyt późno, a do leczenia najczęściej zgłaszają się chorzy z zaawansowaną postacią choroby** [13]. Rozpoznanie raka trzustki na wcześniejszym etapie zaawansowania, kiedy przebiega on bezobjawowo, może poprawić wyniki leczenia choroby.

Oceniono, że średni czas życia pacjentów z przypadkowo rozpoznany rakiem gruczolakowym trzustki np. w trakcie tomografii komputerowej wykonywanej z powodu urazu, krwimoczcu i innych wskazań, wynosił 30 miesięcy, podczas gdy chorzy diagnozowani z powodu objawów żyli średnio 21 miesięcy od rozpoznania [13]. Rak trzustki najczęściej rozpoznawany jest w stadium, w którym obecne są już przerzuty odległe. Przerzuty zatem powstają zwykle jeszcze przed wystąpieniem objawów. W badaniu [23] potwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność między czasem trwania diagnostyki a czasem przeżycia. Najkrócej trwała diagnostyka chorych z dolegliwościami bólowymi, i w tej grupie uzyskano

najdłuższe przeżycia. Najdłużej trwała diagnostyka chorych z utratą masy ciała jako wiodącym objawem – w tej grupie uzyskano najkrótsze czasy przeżycia [13].

Tabela 4. Mediana opóźnienia diagnostyki i mediana przeżycia u pacjentów z występującym jednym objawem [13].

Objaw	Liczba pacjentów	Czas diagnostyki (tygodnie)	Czas przeżycia (miesiące)
Ból	38	4,6 (95% CI: 4,3-5,2)	15,0 (95% CI: 12,5-21,9)
Żółtaczka	21	7,1 (95% CI: 6,7-7,7)	11,1 (95% CI: 10,8-11,7)
Utrata masy ciała	33	12,1 (95% CI: 11,8-12,7)	6,5 (95% CI: 3,4-7,2)

Odpowiednio wczesne rozpoznanie raka trzustki jest kluczowe dla zmniejszenia śmiertelności z powodu tego nowotworu, a nie mniej istotne pozostają badania przesiewowe oraz postępowanie prewencyjne tj. unikanie środowiskowych, modyfikowanych czynników ryzyka [14].

2.5.3. OCENA ZAAWANSOWANIA RAKA TRZUSTKI

Stopień zaawansowania raka trzustki określa się na podstawie klasyfikacji „guz/ węzły chłonne/ przerzuty odległe” (ang. *tumor/ nodes/ metastases*; TNM) opartej na ocenie resekcyjności nowotworu na podstawie spiralnego badania tomograficznego. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację TNM raka trzustki służącą do określenia stopnia zaawansowania nowotworu zgodną z wytycznymi *Union for International Cancer Control* (edycja 8.).

Tabela 5. Klasyfikacja TNM raka trzustki (8. edycja UICC) [6].

T (tumor) - guz pierwotny nowotworu	
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (in situ)^
T1	guz ograniczony do trzustki; guz nie większy niż 2cm
T1a	guz nie większy niż 0,5cm
T1b	guz większy niż 0,5 cm średnicy, ale nie większy niż 1cm
T1c	guz większy niż 1 cm średnicy, ale nie większy niż 2cm
T2	guz ograniczony do trzustki; guz większy niż 2cm średnicy, ale nie większy niż 4cm
T3	guz wykraczający poza trzustkę, ale nienaciekający pnia trzewnego ani tętnicy kręzkowej górnej; guz większy niż 4cm
T4	guz naciekający pierń trzewny, tętnicę kręzkową górną lub/i tętnicę wątrobową wspólną (nieresekcyjny guz pierwotny)
N (lymph nodes) - stan regionalnych węzłów chłonnych*	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	przerzuty w 1 do 3 regionalnych węzłach chłonnych
N2	przerzuty w 4 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
M (metastases) - przerzuty odległe	
M0	brak przerzutów odległych
M1	stwierdza się przerzuty odległe

* regionalne węzły chłonne w guzie trzustki: górne — powyżej głowy i trzonu trzustki; dolne — poniżej głowy i trzonu trzustki; przednie — trzustkowo-dwunastnicze przednie, odźwiernikowe (tylko dla raka głowy trzustki) i kręzkowe bliższe; tylne — trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego i kręzkowe bliższe; śledzionowe — węzły śledziony i ogona trzustki (tylko dla raka trzonu i ogona trzustki); trzewne — w sąsiedztwie pnia trzewnego (tylko dla raka głowy trzustki). Dla prawidłowej oceny histopatologicznej wymagane jest usunięcie przynajmniej

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



10 regionalnych węzłów chłonnych. ^ także zmiany o charakterze śródnabłonkowej neoplazji trzustkowej – PanIN III (ang. *pancreatic intraepithelial neoplasia*).

W tabeli poniżej zestawiono stopnie zaawansowania (ang. *staging*) raka trzustki według 8. edycji UICC.

Tabela 6. Stopień zaawansowania raka trzustki (8. edycja UICC) [6], [11].

Stopień zaawansowania raka trzustki na podstawie klasyfikacji TNM	
Stopień 0	Tis N0 M0
Stopień IA	T1 N0 M0
Stopień IB	T2 N0 M0
Stopień IIA	T3 N0 M0
Stopień IIB	T1, T2, T3 N1 M0
Stopień III	T1, T2, T3 N2 M0
	T4 każdy N M0 – guz nacieka pień trzewny lub tętnicę krezkową górną (jest nieresekcyjny)
Stopień IV	każdy T każdy N M1 – przerzuty odległe

Po określeniu zaawansowania choroby należy zakwalifikować pacjenta do jednej z kategorii:

- chory z guzem resekcyjnym (<20% chorych kwalifikuje się do tej kategorii): raki w stopniach zaawansowania T1, T2 i T3 uznawane są za potencjalnie resekcyjne. Nowotwory naciekające żyłę krezkową górną, żyłę wrotną albo żyłę śledzionową są klasyfikowane jako T3, ponieważ naczynia te można resekować, a następnie odtworzyć ich ciągłość pod warunkiem, że są one drożne;
- choroba miejscowo zaawansowana (30-40%); w tej grupie mieszczą się:
 - nowotwory definitywnie nieresekcyjne: raki w stopniu T4 naciekające tętnicę krezkową górną lub pień trzewny nie kwalifikują się do radykalnego leczenia operacyjnego;
 - nowotwory o granicznej resekcyjności (ang. *borderline resectable pancreatic cancer*); w ograniczonym stopniu zajmują układ naczyń krwionośnych, a ich pierwotna resekcja, jeżeli możliwa, wiąże się z pozostawieniem dodatnich marginesów chirurgicznych i konieczne jest zastosowanie leczenia neoadiuwantowego;
- rozsiew systemowy [11], [16], [22].

Wybór strategii leczenia w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej wymaga indywidualnego podejścia i zależy od stanu sprawności chorych, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym [22]. Niektórzy pacjenci z rakiem trzustki o znacznym zaawansowaniu miejscowym mogą być leczeni zgodnie z wytycznymi leczenia nowotworu w stadium uogólnionym (stopień IV) mimo braku przerzutów odległych.

2.6. METODY LECZENIA RAKA TRZUSTKI

Ze względu na brak specyficznych, wczesnych objawów, w momencie diagnozy 80-90% pacjentów ma już zaawansowane zmiany niekwalifikujące się do resekcji. Dodatkowo, dostępne schematy leczenia są

ograniczone i często nieskuteczne, szczególnie w przypadku gruczolakoraka, który najczęściej rozpoznawany jest już w III lub IV stadium zaawansowania.

Decyzja o leczeniu przewodowego gruczolakoraka trzustki powinna być podjęta przez multidyscyplinarny zespół lekarzy, w tym gastroenterologa, chirurga, radiologa, onkologa i patologa.

Leczenie chirurgiczne

W przypadku wcześnie wykrytych zmian nowotworowych podstawową metodą leczenia raka trzustki jest zabieg chirurgiczny. Resekcja ograniczonej zmiany nowotworowej jest obecnie jedyną metodą mogącą prowadzić do wyleczenia chorych, niestety, w chwili rozpoznania raka trzustki do radykalnego zabiegu operacyjnego kwalifikuje się jedynie 10–20% pacjentów [8] [42], a według danych amerykańskiego *National Cancer Institute* z 2018 roku - tylko 9,7% chorych [40]. Około 30–40% pacjentów trafia do lekarza chirurga z rakiem granicznie resekcyjnym lub nieresekcyjnym/ miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki [8].

Leczenie operacyjne w raku trzustki opiera się na wykonaniu: radykalnych zabiegów operacyjnych (resekcje leczące), resekcji łagodzących (paliatywnych) lub innych operacji łagodzących (zespolenia omijające).

Radykalne zabiegi operacyjne polegają na:

- wycięciu głowy trzustki z dwunastnicą (pankreatoduodenektomia);
- częściowym obwodowym wycięciu trzustki (lewostronna pankreatektomia, pancreatectomia subtotalis);
- całkowitym wycięciu trzustki wraz z dwunastnicą.

Metodą z wyboru jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a lub jej modyfikacja z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso-Longmire'a, wraz z regionalną limfadenektomią [6].

Resekcyjność raka trzustki zależy od naciekania przez guz okolicznych naczyń, splotu żyły wrotnej i samej żyły wrotnej, pnia trzewnego, tętnicy wątrobowej i tętnicy krezkowej górnej. Należy podkreślić, że wielkość guza, a nawet naciekanie przez niego sąsiadujących narządów, nie dyskwalifikuje pacjenta z leczenia operacyjnego. Nie ma przeciwwskazań do resekcji w przypadku odcinkowego naciekania żyły wrotnej/ krezkowej górnej (z wyjątkiem zakrzepicy, bez możliwości rekonstrukcji). Natomiast kryterium nieresekcyjności lub znacznego ryzyka resekcji niedoszczętej jest naciekanie pnia trzewnego, tętnicy wątrobowej lub krezkowej górnej, zwłaszcza na długim odcinku i powyżej 180° obwodu naczynia. Operowanie z zamiarem wykonania resekcji niedoszczętej jest nieuzasadnione.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Wykonywanie zabiegów zmniejszających objętość guza (resekcje R2, *debulking*) nie są obecnie wskazane, ze względu na brak poprawy przeżywalności całkowitej, ponadto, wykazano, że przeprowadzenie rozszerzonej limfadenektomii nie poprawia przeżycia chorych [6], [8], [22], [40].

Systemowe leczenie uzupełniające

Próby zastosowania leczenia uzupełniającego tj. chemioterapii lub radiochemioterapii uzasadnia znaczny odsetek nawrotów po resekcji. Standardową chemioterapią uzupełniającą po zabiegu chirurgicznym jest podawanie gemcytabiny lub 5-fluorouracylu z folinianem wapniowym. W porównaniu do samej obserwacji, odsetek przeżyć 5-letnich wynosił 21% w przypadku zastosowania gemcytabiny (względem 9%) oraz 25% w wyniku leczenia 5-fluorouracylem z folinianem wapnia (względem 14%). Należy jednocześnie podkreślić, że chemioterapia gemcytabiną cechuje się lepszą tolerancją.

Obecnie coraz częściej stosuje się bardziej agresywne schematy terapii cytotoksycznej, m.in. schemat FOLFIRINOX (fluorouracyl, irinotekan, oksaliplatyna oraz kwas folinowy), a także schematy zawierające nab-paklitaksel [8], [16], [40].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [22], wartość uzupełniającej radiochemioterapii, samodzielnie lub w skojarzeniu z wcześniejszą chemioterapią, oraz sekwencja i schemat leczenia pozostają przedmiotem kontrowersji. Korzyści z chemioterapii gemcytabiną z następową chemioradioterapią opartą na 5-fluorouracylu mogą odnosić chorzy z guzami głowy trzustki, guzami o wielkości powyżej 3 cm, a zwłaszcza po resekcjach typu R1 lub resekcjach z wąskim marginesem radialnym (<1 mm).

Systemowe leczenie neoadiuwantowe

Rola neoadiuwantowej (przedoperacyjnej) terapii systemowej została udowodniona w przypadku zmian o granicznej resekcyjności, ponieważ zastosowanie takiego leczenia przyczyniło się do uzyskania resekcyjności w około 1/3 przypadków, jakkolwiek szansa na wydłużenie przeżycia jest niewielka. W praktyce stosuje się radiochemioterapię lub wyłączną chemioterapię opartą na schemacie FOLFIRINOX lub gemcytabinę w skojarzeniu z nab-paklitakselem. W przypadku braku uzyskania resekcyjności zmiany lub w razie przeciwwskazań do wykonania zabiegu operacyjnego stosowana jest wyłączna chemioterapia lub radiochemioterapia, a kolejne linie leczenia zależą od wcześniej wybranych terapii [8], [22].

Stosowanie leczenia indukcyjnego u chorych z guzami potencjalnie resekcyjnymi, poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane [22].

Radioterapia

Rola uzupełniającej radioterapii w przypadku zmian po zabiegu chirurgicznym pozostaje niejasna. Ze względu na stosunkowo duży odsetek przerzutów odległych często stosowanym podejściem jest zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej i dodanie radioterapii u chorych, u których nie dojdzie do progresji lub wznowy odległej [8].

Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego

Rak trzustki w stadium zaawansowania miejscowego rozpoznawany jest u około 40% chorych. W tej grupie mieszczą się nowotwory nieresekcyjne, nowotwory o granicznej resekcyjności oraz potencjalnie resekcyjne [22], [40].

Nie ma ustalonego standardu leczenia zaawansowanego raka trzustki, a wybór strategii leczenia zależy od stanu sprawności, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym. Możliwości leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki obejmują: paliatywną chemioterapię, indukcyjną chemioterapię z następową radiochemioterapią, indukcyjną radiochemioterapię lub leczenie wyłącznie objawowe [22], [40].

Według wytycznych ESMO z 2015 roku [16] standardem postępowania w tej grupie chorych pozostaje sześciomiesięczna terapia gemcytabiną, jakkolwiek wyniki badań wskazały także na korzyści płynące ze stosowania schematu FOLFIRINOX (oksaliplatyna, irynotekan, folinian wapnia oraz 5-fluorouracyl).

U niektórych chorych niekwalifikujących się do operacji, złagodzenie objawów choroby i poprawę jakości życia można uzyskać dzięki zastosowaniu endoskopowego protezowania zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego. W zmianach uznanych śródoperacyjnie za bezwzględnie nieresekcyjne (bez przerzutów odległych), które powodują zwężenie dwunastnicy lub przewodu żółciowego wspólnego lub zagrażają jego wystąpieniem, należy wykonać podwójne zespolenia omijające żołądkowo-jelitowe (również profilaktycznie) i żółciowo-jelitowe [22], [40].

Leczenie paliatywne

Zasadniczym celem paliatywnego leczenia raka trzustki jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej radiochemioterapii. U chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolizy splotu trzewnego [22], [40].

Podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki jest chemioterapia. Do niedawna za standard uznawano monoterapię gemcytabiną. Aktualnie, zgodnie z wytycznymi ESMO z 2015 roku stosowanie gemcytabiny w monoterapii można rozważyć tylko u pacjentów w stanie ogólnym średnim tj.

odpowiadającym stopniu 2 według ECOG i/lub poziomem bilirubiny przekraczającym >1,5 raza górną granicę normy. Z kolei, u wyselekcjonowanych pacjentów w stanie ogólnym średnim wynikającym z obciążenia chorobą nowotworową, można też rozważyć zastosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z nab-paklitakselem. Wykazano, że zastosowanie takiego skojarzenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji i czas całkowitego przeżycia w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii [16].

W sytuacji, gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 raza górną granicę normy pomimo protezowania dróg żółciowych, co stanowi przeciwwskazanie do podawania gemcytabiny, inną opcją leczenia jest chemioterapia oparta na fluoropirymidynie z oksaliplatyną, np. schemat FOLFOX [16], [22], [40].

U chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej tj. 0 lub 1 według klasyfikacji ECOG można rozważyć zastosowanie chemioterapii wielolekowej opartej na schemacie FOLFIRINOX, jednak jego rutynowe stosowanie w ramach chemioterapii pierwszej linii ogranicza jego toksyczność, pociągająca za sobą ryzyko zmniejszenia dawki i tym samym obniżenie skuteczności. Ryzyko wystąpienia neutropenii o dużym nasileniu oraz neuropatii czuciowej związane ze stosowaniem złożonej chemioterapii zawierającej związek platyny, ogranicza liczbę cykli leczenia, jakie mogą być podane chorym, a tym samym chemioterapia taka nie może być kontynuowana do czasu wystąpienia progresji choroby [16], [22], [40], [44].

W przypadku złego stanu ogólnego pacjentów tj. w stanie sprawności ECOG 3-4, z poważnymi chorobami współistniejącymi oraz krótkim oczekiwanym czasem przeżycia, najczęściej stosuje się leczenie objawowe [16].

Na podstawie konsultacji z ekspertem klinicznym ustalono, że do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii w leczeniu pierwszej linii u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i mutacją *BRCA1/2* należą: FOLFIRINOX (lub zmodyfikowany schemat FOLFIRINOX), gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną lub schemat FOLFOX.

Zgodnie z wytycznymi PTOK [22] chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, ponieważ nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Jednak u wybranych chorych poddanych wcześniej chemioterapii gemcytabiną i w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności ogólnej, po odpowiedzi i braku toksyczności leczenia pierwszej linii, można rozważyć zastosowanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z oksaliplatyną, z kolei u pacjentów leczonych wcześniej według schematu FOLFIRINOX można podjąć próbę leczenia gemcytabiną w monoterapii.

Należy podkreślić, że **mniej niż 50% chorych z przerzutowym rakiem trzustki kwalifikujących się do takiej terapii, w rzeczywistości ją otrzymuje** [51].

W tabeli poniżej zestawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka trzustki. Chemioterapia podawana jest wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego raka trzustki [6].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Tabela 7. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka trzustki [22].

Gemcytabina (w leczeniu uzupełniającym): 1000 mg/m ² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15.; 6 kursów co 28 dni
Fluorouracyl z leukoworyną (w leczeniu uzupełniającym): folinian wapniowy 20 mg/m ² i.v. dzień 1.–5.; fluorouracyl 425 mg/m ² i.v., dzień 1.–5.; 6 kursów co 28 dni
Gemcytabina: 1000 mg/m ² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl - w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni
Gemcytabina z erlotynibem: gemcytabina 1000 mg/m ² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl - gemcytabina w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni; erlotynib 100 mg p.o. na dobę (leczenie ciągłe)
FOLFIRINOX: oksaliplatyna 85 mg/m ² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; irynotekan 180 mg/m ² i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m ² i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m ² i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m ² 46-godzinny wlew ciągły, cykl co 14 dni
Nab-paklitaksel z gemcytabiną: nab-paklitaksel 125 mg/m ² , dzień 1., 8. i 15., gemcytabina 1000 mg/m ² , dzień 1., 8. i 15; co 28 dni
Oksaliplatyna z fluorouracylem (2. linia): oksaliplatyna 85 mg/m ² , dzień 8. i 22.; folinian wapniowy 200 mg/m ² i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; fluorouracyl 2000 mg/m ² wlew 24-godzinny i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; co 6 tygodni

Ograniczenia dostępnych metod leczenia raka trzustki

W zakresie leczenia przerzutowego raka trzustki, mimo wielu prób identyfikacji nowego preparatu cytotoksycznego, terapii ukierunkowanej molekularnie czy terapii skojarzonych raportuje się najmniejszy odsetek badań III fazy zakończonych z pozytywnymi wynikami, a postęp w leczeniu raka trzustki w okresie ostatnich 40 lat jest niewielki; powiodły się tylko 4 z 30 przeprowadzonych badań klinicznych, w wyniku których zastosowanie w leczeniu raka trzustki znajduje:

- gemcytabina (od 1997 roku);
- gemcytabina z erlotynibem (od 2007 roku);
- schemat FOLFIRINOX (od 2011 roku) oraz
- gemcytabina z nab-paklitakselem (od 2013 roku) [51].

Długość chemioterapii pierwszej linii nie została sprecyzowana, niemniej w badaniu [48] wykazano przewagę schematu FOLFIRINOX względem gemcytabiny, w przypadku jego stosowania przez okres 6 miesięcy.

Do roku 2020 nie zarejestrowano żadnego leku ukierunkowanego, dedykowanego grupie chorych z przerzutowym rakiem trzustki z mutacjami w genach *BRCA*, ale także nie istniała żadna zarejestrowana terapia podtrzymująca do stosowania u chorych z rakiem trzustki.

Należy podkreślić, że **rekomendowane leczenie pierwszej linii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki wiąże się z uzyskaniem tylko kilku dodatkowych miesięcy życia bez progresji choroby.**

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji od rozpoczęcia chemioterapii wynosi:

- od 5,5 do 7,0 miesięcy w przypadku zastosowania schematu FOLFIRINOX [48], [50] oraz
- około 5,5 miesięcy w wyniku chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z nab-paklitakselem [49].

Z kolei, mediana czasu przeżycia całkowitego chorych poddanych ww. schematom chemioterapii wynosi odpowiednio:

- 10,2-14,9 miesięcy oraz
- 8,5 miesięcy [48], [49], [50].

Ponadto, **chemioterapia obciążona jest znaczną toksycznością**, a do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie leczenia cytotoksycznego należą: mielosupresja, gorączka neutropeniczna, jadłowstręt, biegunka, nudności, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz obwodowa neuropatia czuciowa [48], [50].

Standardowo stosowane schematy chemioterapii, w tym FOLFIRINOX oraz gemcytabina z nab-paklitakselem związane są także z ryzykiem wystąpienia kardiotoksyczności, zakrzepicy lub nadciśnienia, stad też w trakcie takiego leczenia wymagana jest wzmożona obserwacja pacjentów [56].

Toksyczność związana z chemioterapią opartą na związkach platyny często prowadzi do opóźnień w podaniu lub/i redukcji dawki albo przerwania leczenia, co implikuje nieodpowiednią kontrolę choroby i pogorszenie stanu klinicznego pacjentów. Wykazano, że ponad połowa chorych poddanych leczeniu w schemacie FOLFIRINOX wymagała zmniejszenia o ponad 25% dawki co najmniej jednego leku z trójlekowego schematu w czasie pierwszych 6 cykli chemioterapii, a redukcja dawek dwóch lub więcej leków związana była ze skróceniem przeżycia chorych [53].

W związku z powyższym istnieje potrzeba leczenia umożliwiającego kontrolę choroby już w pierwszej linii leczenia.

Nowe metody leczenia

Jak dotąd zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie jest bardzo ograniczone, ponieważ nie opracowano leków, które wykazywałyby efektywność względem mutacji obserwowanych w raku trzustki. Jednym z oczywistych celów terapeutycznych wydaje się białko KRAS, którego zmutowaną formę obserwuje się aż w 95% guzów. Jednakże jak dotąd nie udało się uzyskać efektywnego selektywnego inhibitora bezpośredniego KRAS lub innych białek w szlaku aktywacji *RAS* [8].

Innym celem mogą być białka uczestniczące w naprawie DNA, a należy podkreślić, że obecność mutacji w szlaku naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną stwierdza się u około 25% chorych z gruczolakorakiem trzustki. Ta grupa chorych mogłaby odnieść

korzyść ze stosowania inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) [PARP], a postępowanie to jest weryfikowane w badaniach klinicznych.

Znajomość mechanizmów molekularnych leżących u podstaw rozwoju raka trzustki, w tym mutacji w genach *BRCA1/2*, stwarza możliwość poszukiwania i wdrażania ukierunkowanych terapii, m.in. wspomnianymi inhibitorami PARP, które dodatkowo pozwoliłyby znacznie poprawić wskaźniki przeżycia, a tym samym udoskonalić postępowanie terapeutyczne w zaawansowanym raku trzustki.

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną) mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-e);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polski Klub Trzustkowy (Polish Pancreatic Club);
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO);
- *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC);
- *European Pancreatic Club* (EPC);
- *United European Gastroenterology* (UEG);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN);
- *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM);
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO);
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN);
- *National Cancer Institute* (NCI);
- *Canadian Cancer Society*;
- *Japan Pancreas Society* (JPS);
- *International Association of Pancreatology* (IAP);

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



- *International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHBA);*
- *World Gastroenterology Organization (WGO).*

W poniższej tabeli zestawiono zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej i rekomendacje z zakresu leczenia zaawansowanego/ przerzutowego raka trzustki.

Tabela 8. Zestawienie polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia zaawansowanego raka trzustki (luty 2021).

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2015 [22]	<p>Radykalne leczenie operacyjne raka trzustki jest możliwe tylko w I stopniu i u wybranych chorych w II stopniu zaawansowania.</p> <p>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego Możliwości leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paliatywną chemioterapię; • indukcyjną chemioterapię z następową radiochemioterapią; • indukcyjną radiochemioterapię; • leczenie wyłącznie objawowe. <p>Metaanalizy badań wykazały, że radiochemioterapia (CRTH) w porównaniu do samodzielnej radioterapii lub leczenia objawowego wydłuża czas całkowitego przeżycia, jednak nie wykazano przewagi radiochemioterapii nad samą chemioterapią. W przypadku CRTH zaleca się stosowanie fluoropirymidyny, a ze względu na gorszą tolerancję i wątpliwą korzyść stosowanie CRTH z gemcytabiną nie ma uzasadnienia. U chorych kwalifikujących się do leczenia skojarzonego wartościowe wydaje się zastosowanie sekwencyjnej chemioterapii i radiochemioterapii.</p> <p>Warunkiem rozpoczęcia radiochemioterapii jest uzyskanie przynajmniej stabilizacji po 3-miesięcznym leczeniu gemcytabiną, co umożliwia wyselekcjonowanie pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z leczenia skojarzonego, a zaoszczędza chorym z nowotworem o agresywnym przebiegu niepotrzebnej radioterapii.</p> <p>Leczenie indukcyjne (radiochemioterapia lub chemioterapia z następową CRTH) może zwiększyć szansę na przeprowadzenie radykalnego zabiegu chirurgicznego u chorych z guzami o granicznej resekcyjności, jakkolwiek szansa na przeprowadzenie doszczętniej resekcji oraz wydłużenie przeżycia jest niewielka. Stosowanie leczenia indukcyjnego u chorych z guzami potencjalnie resekcyjnymi, poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane.</p> <p>U niektórych chorych niekwalifikujących się do operacji złagodzenie objawów choroby i poprawę jakości życia można uzyskać dzięki zastosowaniu endoskopowego protezowania zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego. W zmianach uznanych śródoperacyjnie za bezwzględnie nieresekcyjne (bez przerzutów odległych), które powodują zwężenie dwunastnicy lub przewodu żółciowego wspólnego i w konsekwencji wystąpienie żółtaczki mechanicznej lub zagrażają jej wystąpieniem, należy wykonać podwójne zespolenia omijające żołądkowo-jelitowe (również profilaktycznie) i żółciowo-jelitowe.</p> <p>Leczenie paliatywne</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki jest chemioterapia.</u> Do niedawna za standard leczenia uznawano stosowanie gemcytabiny w monoterapii. Pomimo niewielkiej częstości odpowiedzi obiektywnych (11%) część chorych (27%) odnosi kliniczne korzyści z takiego leczenia w postaci kontroli objawów. • W badaniach III fazy nie wykazano, aby dodanie pochodnej platyny, irynotekanu lub fluoropirymidyny do gemcytabiny znacząco wpływało na czas przeżycia pacjentów. Wyniki metaanalizy wskazują natomiast na możliwą przewagę terapii gemcytabiną w skojarzeniu z kapecytabiną lub pochodną platyny wobec samej gemcytabiny u chorych w dobrym stanie sprawności. Z kolei, erlotynib dodany do gemcytabiny w pierwszej linii leczenia

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>istotnie zwiększa jego toksyczność i nieznacznie wydłuża czas przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna ≥ 2. Stopnia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponieważ gemcytabina metabolizowana jest w wątrobie, gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 raza górną granicę normy pomimo protezowania dróg żółciowych, możliwą opcją leczenia jest chemioterapia z użyciem fluoropirymidyny z oksaliplatyną (np. FOLFOX). • U chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (PS 0 lub 1) można rozważyć stosowanie chemioterapii wielolekowej za pomocą schematu FOLFIRINOX. Wykazano, że leczenie według schematu FOLFIRINOX umożliwia potrojenie odsetka odpowiedzi obiektywnej (32% wobec 9%), podwojenie czasu wolnego od progresji (6,4 vs 3,3 miesiąca) oraz znaczące (mediana — 11,1 vs 6,8 miesiąca) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii. Odsetek przeżyć 1-roczych w grupie otrzymującej FOLFIRINOX wynosił 48% wobec 21% w grupie poddanej monoterapii. • Stosowanie chemioterapii według schematu FOLFIRINOX wiąże się jednak ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. FOLFIRINOX jest schematem o największej skuteczności w leczeniu raka trzustki, jednak jego rutynowe stosowanie w pierwszej linii terapii ogranicza jego toksyczność. • Innym schematem wielolekowym jest skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitakselem, a zastosowanie takiego połączenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji (mediana 5,5 vs 3,7 miesiąca) i czas całkowitego przeżycia (mediana 8,7 vs 6,6 miesiąca) wobec monoterapii gemcytabiną (odsetek przeżyć 1-roczych, odpowiednio: 35% i 22%). Terapia dwulekowa wiąże się jednak z istotnie większą częstością neutropenii, a także polineuropatii i zespołu zmęczenia. • Wartość chemioterapii wielolekowej zamiast radiochemioterapii w leczeniu wstępnym guzów granicznie resekcyjnych nie została oceniona. • <u>Chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, ponieważ nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia.</u> Jednak u wybranych chorych leczonych wcześniej gemcytabiną, w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, odpowiedzi i przy braku toksyczności leczenia pierwszej linii, można rozważyć zastosowanie skojarzenia fluorouracylu z oksaliplatyną. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę zastosowania chemioterapii gemcytabiną. <p>Ww. wytyczne nie odnoszą się do stosowania olaparybu w leczeniu raka trzustki ponieważ w chwili ich opublikowania preparat ten nie został jeszcze zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.</p>
	<p>Polski Klub Trzustkowy 2019 [40]</p>	<p>Leczenie paliatywne raka trzustki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jest leczeniem z wyboru <u>w miejscowo zaawansowanym, przewodowym gruczolakoraku trzustki</u>. Zastosowanie chemioradioterapii jest aktualnie rekomendowane przez niektóre grupy ekspertów [I, C]. Wybór leków cytostatycznych do podawania w ramach chemioterapii pozostaje nadal kontrowersyjny. Zgodnie z wytycznymi ESMO, rekomendowana jest 6-miesięczna terapia gemcytabiną, podczas gdy według wytycznych NCCN, pacjenci w dobrym stanie ogólnym powinni zostać poddani leczeniu opartemu na schemacie FOLFIRINOX lub leczeniu <u>gemcytabiną</u> w monoterapii lub <u>w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi</u>, np. z nab-paklitakselem, erlotynibem, kapecytabiną lub <u>cisplatiną (tylko w przypadku potwierdzenia mutacji BRCA1/2)</u>. Pacjenci w złym stanie ogólnym powinni otrzymywać gemcytabinę lub kapecytabinę lub 5-fluorouracyl w monoterapii. W leczeniu drugiej linii rekomendowane jest stosowanie chemioterapii gemcytabiną (jeśli wcześniej podawano fluoropirymidynę) lub fluoropirymidyną (jeśli wcześniej stosowano gemcytabinę). • <u>w rozsianym, przewodowym gruczolakoraku trzustki</u>, stosowanie chemioterapii, poza terapią podtrzymującą, jest leczeniem z wyboru [I, A]. Przez dekady, standardem leczenia pierwszej linii nieresekcyjnego i przerzutowego gruczolakoraka trzustki pozostawała gemcytabina. W ostatnim czasie,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>standardowymi schematami leczenia pacjentów w dobrym stanie ogólnym stały się: chemioterapia FOLFIRINOX oraz gemcytabina w skojarzeniu z nab-paklitakselem (zastosowanie połączenia z albuminą, umożliwia wzrost o 30% stężenia paklitakselu w komórkach rakowych trzustki). U chorych w złym stanie ogólnym stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub tylko leczenie objawowe. W ramach leczenia drugiej linii można podawać 5-fluorouracyl lub kapecytabinę jeśli poprzednio stosowano gemcytabinę lub terapię opartą na gemcytabinie, jeśli w pierwszej linii podawano 5-fluorouracyl, kapecytabinę lub tylko leczenie objawowe. Najnowsze badania wskazują również na możliwość zastosowania nanoliposomalnego irynotekanu, 5-fluorouracylu i kwasu foliowego u chorych, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymywali gemcytabinę z nab-paklitakselem.</p> <p>Ww. wytyczne nie odnoszą się do stosowania olaparybu w leczeniu raka trzustki ponieważ w chwili ich opublikowania preparat ten nie został jeszcze zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> I: pełna akceptacja co do rekomendacji. II: akceptacja w niewielkich zastrzeżeniach. III: akceptacja z większymi zastrzeżeniami. IV: odrzucenie z niewielkimi zastrzeżeniami. V: pełne odrzucenie.</p> <p><u>Poziom wiarygodności dowodów naukowych:</u> A: wysoki (w oparciu o meta-analizy oraz randomizowane badania kliniczne). B: umiarkowany (w oparciu o badania kliniczne oraz badania obserwacyjne). C: niski (głównie w oparciu o opinie ekspertów).</p>
	Polskie Towarzystwo Gastro-enterologii (PTG-e)	Nie odnaleziono wytycznych.
	Polska Unia Onkologii (PUO)	Nie odnaleziono wytycznych.
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 [16], 2018 [43]	<p>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorobę zaawansowaną miejscowo rozpoznaje się wówczas, gdy nie stwierdza się przerzutów odległych i guz nie został określony jako granicznie resekcyjny. • W małym badaniu III fazy wykazano przewagę chemioradioterapii nad najlepszym postępowaniem wspomagającym. Metaanaliza sugeruje przewagę chemioradioterapii nad radioterapią lub chemioterapią stosowanymi samodzielnie [I, B]. Z kolei wyniki przeprowadzonych niedawno dwóch badań są sprzeczne: w jednym z nich porównano skuteczność przestarzałego schematu chemioradioterapii (50 Gy + 5-fluorouracyl z cisplatyną) z gemcytabiną (OS: 8,6 vs 13 miesięcy); w drugim porównano skuteczność chemioradioterapii + gemcytabina vs gemcytabina w monoterapii (OS: 11,1 vs 9,2 miesiąca; większa toksyczność leczenia skojarzonego) [II, C]. • Pomimo wielu badań nie ustalono dotąd optymalnego sposobu łączenia chemioterapii z radioterapią. Wyniki jednego badania klinicznego z randomizacją wskazują na kapecytabinę jako skuteczniejszą i mniej toksyczną niż gemcytabina w tym wskazaniu [I, E].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> Wyniki kilku małych badań wskazują na korzyści płynące ze stosowania schematu FOLFIRINOX. Nie zakończyły się jednak kluczowe badania (rok publikacji - 2015 rok), dlatego standardem postępowania pozostaje 6-miesięczna terapia gemcytabiną [I, B]. Podsumowując: standardem postępowania w tej grupie chorych pozostaje 6-miesięczna terapia gemcytabiną [I, A], chemioradioterapia ma niewielkie znaczenie [I, A], niemożliwe jest zalecanie jakiegokolwiek innej formy chemioradioterapii niż klasyczne połączenie kapecytabiny z radioterapią [IV, C]. <p>Terapia choroby zaawansowanej/ przerzutującej</p> <p>Leczenie paliatywne i wspomagające</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów w złym stanie ogólnym (stan sprawności ECOG 3/4), z poważnymi chorobami współistniejącymi oraz bardzo krótkim oczekiwanym czasem przeżycia, należy rozważyć jedynie leczenie objawowe (nie należy rozważać nawet monoterapii gemcytabiną). U starannie wyselekcjonowanych pacjentów w stanie ogólnym średnim (ECOG 2) wynikającym z obciążenia chorobą nowotworową, należy rozważyć zastosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z nab-paklitaksem (stwarza największe szanse na uzyskanie odpowiedzi w tej grupie chorych) [II, B]. U pacjentów w stanie ogólnym średnim (ECOG 2) i/lub poziomem bilirubiny przekraczającym >1,5 raza górną granicę normy należy rozważyć monoterapię gemcytabiną [I, A]. Jeśli pacjent jest w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0 lub 1) oraz poziom bilirubiny jest <1,5 raza górnej granicy normy, należy rozważyć zastosowanie jednego z dwóch schematów: FOLFIRINOX lub gemcytabina z nab-paklitaksem [I, A]. Odpowiedź na leczenie należy monitorować co 2 miesiące za pomocą tomografii komputerowej. W przypadku progresji choroby wdrożone postępowanie należy przerwać i rozważyć leczenie drugiej linii. Trzeba również uwzględnić możliwe ryzyko i ewentualne korzyści dla pacjenta. Jeśli stan sprawności pozostaje dobry, biorąc pod uwagę sprzeczne wyniki badań nad oksaliplatyną, najlepszą opcją w drugiej linii leczenia może być zastosowanie liposomalnej postaci irynotekanu (o ile dostępny) [II, B]. Rak trzustki związany z mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2 jest bardziej wrażliwy na leczenie pochodnymi platyny, dlatego należy rozważyć terapię schematem FOLFIRINOX lub zastosowanie 5-fluorouracylu z cisplatyną. <p>Leczenie wspomagające</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku niedrożności dróg żółciowych w przebiegu guza trzustki zaleca się założenie metalowego stentu metodą endoskopową. Takie postępowanie jest bezpieczniejsze niż droga przezskórna oraz równie skuteczne jak operacyjne wykonanie hepatojejunostomii [II, B]. Preferowaną metodą leczenia niedrożności dwunastnicy jest endoskopowe założenie rozprężanego metalowego stentu, jeśli tylko jest to możliwe. Klasyczne, operacyjne rozwiązanie takiej niedrożności ustępuje metodzie endoskopowej [IV, B]. Dolegliwości bólowe występują u niemal wszystkich chorych na raka trzustki i należy je leczyć zgodnie z obowiązującymi standardami (bez szczególnych zaleceń związanych z lokalizacją choroby). W celu kontroli bólów trzewnych wywołanych obecnością guza pierwotnego można zastosować paliatywną radioterapię. Blokada splotu trzewnego może pomóc opanować dolegliwości bólowe oraz doprowadzić do zmniejszenia ilości zażywanych środków przeciwbólowych [II, B]. Blokadę pnia trzewnego należy przeprowadzić w przypadku bólu przewlekłego i tylko wówczas, gdy stan pacjenta nie jest zły [16].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>W wersji wytycznych ESMO dla pacjentów z 2018 roku [43], wskazano na trwające ówczesznie badania kliniczne, w tym badania dotyczące możliwości zastosowania we wnioskowanej populacji inhibitorów PARP, takich jak olaparyb (badanie o akronimie POLO) oraz rukaparyb. Podkreślono, że olaparyb jest inhibitorem PARP stosowanym już z powodzeniem w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów, szczególnie tych z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> [43]. Ww. wytyczne nie odnoszą się do stosowania olaparybu w leczeniu raka trzustki ponieważ w chwili ich opublikowania preparat ten nie został jeszcze zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> I: Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności. II: Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością. III: Prospektywne badania kohortowe. IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V: Badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A: Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja. B: Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany. C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany. D: Umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nierekomendowany. E: Silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nierekomendowany.</p>
	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	Nie odnaleziono wytycznych.
	European Pancreatic Club (EPC)	Nie odnaleziono wytycznych.
	United European Gastro-enterology (UEG)	Nie odnaleziono wytycznych.
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 [25]	<p>Leczenie nieresekcyjnego raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorym w dobrym stanie ogólnym należy zaoferować systemową chemioterapię skojarzoną. • Można rozważyć zastosowanie gemcytabiny u pacjentów, którzy ze względu na stan ogólny mogą nie tolerować skojarzonej chemioterapii. • W przypadku chemioradioterapii należy rozważyć zastosowanie kapecytabiny jako radiosensybilizatora. <p>Leczenie przerzutowego raka trzustki Leczenie pierwszej linii</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> Chorym w dobrym stanie sprawności ogólnej (0-1 według ECOG) należy zaoferować chemioterapię wielolekową w schemacie FOLFIRINOX. U chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematem FOLFIRINOX ze względu na gorszy stan ogólny należy rozważyć terapię gemcytabiną w skojarzeniu z nab-paklitakselem. U chorych, którzy nie mogą być poddani chemioterapii skojarzonej można zastosować gemcytabinę w monoterapii. <p>Leczenie drugiej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku chorych, którzy nie otrzymywali oksaliplatyny w ramach leczenia pierwszej linii, można rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej na oksaliplatinie. U chorych, którzy doświadczyli progresji po stosowaniu schematu FOLFIRINOX w pierwszej linii, można rozważyć chemioterapię opartą na gemcytabinie. <p>Ww. wytyczne nie odnoszą się do stosowania olaparybu w leczeniu raka trzustki ponieważ w chwili ich opublikowania preparat ten nie został jeszcze zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.</p>
	<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</p>	<p>Nie odnaleziono wytycznych.</p>
	<p>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2020 [61]</p>	<p>Leczenie przerzutowego raka trzustki</p> <p>I. FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX i/lub paklitaksel związany z gemcytabiną i albuminą są standardowymi schematami leczenia pierwszej linii w przerzutach u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej (0-1 według ECOG) oraz u pacjentów poniżej 75 roku życia (I, A).</p> <p>II. U wybranych pacjentów w średnim stanie sprawności ogólnej (2 według ECOG) lub powyżej 75 roku życia można rozważyć gemcytabinę i gemcytabinę w połączeniu z paklitakselem związanym z albuminą (II, B).</p> <p>III. Połączenie nanoliposomalnego irynotekanu i 5-fluorouracylu stanowi alternatywę dla sprawnego pacjenta, który przechodzi na chemioterapię opartą na gemcytabinie, jeśli jest dostępna (I, A).</p> <p>IV. Gemcytabina i paklitaksel związany z albuminą to opcja leczenia drugiej linii dla sprawnych pacjentów po chemioterapii opartej na 5-fluorouracylu (II, B).</p> <p>V. Aktualne dane faworyzują chemioterapię opartą na związkach platyny jako leczenie pierwszej linii, a następnie podtrzymanie leczenia olaparybem w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki z germinacyjnymi mutacjami BRCA1 i BRCA2 (I, A).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i kategorie rekomendacji:</u></p> <p>I, A - Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności (I); silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja (A).</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		II, B - Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością (II); Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany (B).
USA	American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 [15]	<p>Leczenie przerzutowego gruczolakoraka trzustki</p> <p>Leczenie pierwszej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX (leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna) jest rekomendowane dla pacjentów, którzy spełniają wszystkie następujące kryteria: stan sprawności ogólnej 0 lub 1 według ECOG, korzystny profil schorzeń współistniejących, preferencja chorego i zalecenia do agresywnej terapii, możliwość podania chemioterapii przez port lub pompę infuzyjną (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja silna). • Stosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z nab-paklitaksem jest rekomendowane dla pacjentów, którzy spełniają wszystkie następujące kryteria: stan sprawności ogólnej 0 lub 1 według ECOG, korzystny profil schorzeń współistniejących, preferencja chorego i zalecenia do agresywnej terapii (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja silna). • Gemcytabina w monoterapii jest rekomendowana do stosowania u pacjentów w stanie sprawności ogólnej 2 według ECOG i chorobami współistniejącymi wykluczającymi bardziej agresywną terapię. U chorych tych można zastosować skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitaksem, kapecytabiną lub erlotynibem w dawkach dostosowanych w celu zminimalizowania toksyczności (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja umiarkowana). • Pacjenci w gorszym stanie sprawności ogólnej tj. 3 według ECOG i nieodpowiednio kontrolowanymi chorobami współistniejącymi, poza aktywną opieką wspomagającą powinni mieć możliwość bezpośredniego leczenia przeciwnowotworowego zaplanowanego indywidualnie dla każdego przypadku (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja umiarkowana). <p>Opcje leczenia po pierwszej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z guzami z obecnością fuzji genów <i>NTRK</i>, rekomendowane jest stosowanie larotrektynybu lub entrektynybu (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana). • Stosowanie pembrolizumabu w ramach II linii leczenia rekomendowane jest u pacjentów z potwierdzoną testami dysfunkcją mechanizmów naprawczych lub niestabilnością sekwencji mikrosatelitarnych (jakość dowodów: wysoka; rekomendacja silna). • W przypadku pacjentów z mutacją germinálną w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, którzy stosowali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny i bez progresji choroby w okresie co najmniej 16 tygodni, opcją dalszego leczenia jest chemioterapia lub zastosowanie podtrzymującego leczenia za pomocą olaparybu (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana). <p><i>Decyzja co do kontynuacji leczenia za pomocą chemioterapii lub wdrożenie leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu powinna być podjęta przez lekarza onkologa po uzgodnieniu jej z pacjentem, ocenie czy maksymalna odpowiedź oraz plateau odpowiedzi na chemioterapię może być osiągnięte, określenie poziomu skumulowanej toksyczności związanej z chemioterapią, po wyrażeniu preferencji przez pacjenta, określeniu celów leczenia, kosztów oraz przedyskutowaniu klinicznych dowodów na skuteczność zastosowanego leczenia.</i></p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> Gemcytabina w skojarzeniu z nab-paklitakselem może być zastosowana w ramach II linii leczenia u pacjentów, którzy spełniają wszystkie następujące kryteria: leczenie za pomocą schematu FOLFIRINOX w ramach I linii, stan sprawności ogólnej 0 lub 1 według ECOG, relatywnie korzystny profil schorzeń współistniejących oraz w zależności od preferencji pacjenta i wskazania do agresywnej terapii (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana). Preferowanym schematem leczenia II linii jest podawanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z nanoliposomalnym iryrotekanem lub 5-fluorouracylu z iryrotekanem jeśli to połączenie nie było wcześniej stosowane. Dotyczy to pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej, którzy stosowali chemioterapię opartą na gemcytabinie w ramach I linii leczenia (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana). U pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej, którzy w I linii leczenia stosowali gemcytabinę w połączeniu z nab-paklitakselem, w ramach II linii można zastosować 5-fluorouracyl w skojarzeniu z oksaliplatyną (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana). W ramach II linii leczenia raka trzustki można rozważyć chemioterapię gemcytabiną lub 5-fluorouracyl w monoterapii u chorych z 2. stopniem sprawności ogólnej według ECOG lub w stanie wykluczającym agresywne leczenie (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana). Brak jest wystarczających danych pozwalających zarekomendować określone leczenie cytotoksyczne w III lub dalszej linii. Należy brać pod uwagę udział w badaniach klinicznych (jakość dowodów: niska; rekomendacja umiarkowana). <p>Opieka paliatywna Pacjenci z przerzutowym rakiem trzustki powinni mieć jak najwcześniej zapewniony dostęp do kompleksowej opieki i leczenia wspomagającego, również w zakresie zdrowia psychicznego i pomocy społecznej (jakość dowodów: umiarkowana; rekomendacja silna).</p>
	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 [17], 2021 [47]</p>	<p>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego</p> <p>Leczenie pierwszej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, preferowanym postępowaniem jest zastosowanie: schematu FOLFIRINOX lub zmodyfikowanego schematu FOLFIRINOX lub gemcytabiny w skojarzeniu z nab-paklitakselem. U chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej i <u>potwierdzoną mutacją w genie BRCA1/2 lub PALB2</u>, preferowanym postępowaniem jest zastosowanie: schematu FOLFIRINOX lub zmodyfikowanego schematu FOLFIRINOX lub gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. U chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, do innych rekomendowanych schematów leczenia w ramach I linii należą: gemcytabina + erlotynib; gemcytabina + kapecytabina; gemcytabina w monoterapii; kapecytabina w monoterapii (kategoria 2B); ciągła infuzja 5-fluorouracylu (kategoria 2B); gemcytabina w stałej dawce + docetaksel + kapecytabina tj. schemat: GTX (kategoria 2B); fluoropirymidyna + oksaliplatyna (kategoria 2B). U chorych w złym stanie sprawności ogólnej, preferowanym postępowaniem jest zastosowanie monoterapii: gemcytabiną (kategoria 1); kapecytabiną (kategoria 2B) lub 5-fluorouracylem w ciągłym wlewie (kategoria 2B). <p>Leczenie przerzutowego raka trzustki</p> <p>Leczenie pierwszej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, preferowanym postępowaniem jest zastosowanie: schematu FOLFIRINOX (kategoria 1) lub zmodyfikowanego schematu FOLFIRINOX lub chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z nab-paklitakselem (kategoria 1). U chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej i tylko tych z <u>potwierdzoną mutacją w genie BRCA1/2 lub PALB2</u>, preferowanym postępowaniem jest zastosowanie: schematu FOLFIRINOX (kategoria 1) lub zmodyfikowanego schematu FOLFIRINOX lub gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> U chorych w złym stanie sprawności ogólnej, preferowanym postępowaniem w ramach leczenia I linii jest zastosowanie monoterapii: gemcytabiną (kategoria 1), kapecytabiną (kategoria 2B) lub 5-fluorouracyłem w ciągłym wlewie (kategoria 2B). <p>Leczenie podtrzymujące</p> <ul style="list-style-type: none"> Może być zastosowane u pacjentów z odpowiedzią na leczenie lub stabilną chorobą po 4-6 miesiącach chemioterapii i dobrym stanem sprawności ogólnej. Jeśli w ramach I linii leczenia stosowano chemioterapię FOLFIRINOX w leczeniu podtrzymującym podaje się schemat FOLFIRI. Do innych rekomendowanych schematów leczenia podtrzymującego należą także: schemat FOLFOX po leczeniu I linii za pomocą chemioterapii FOLFIRINOX (kategoria 2B). W szczególnych warunkach stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> gemcytabinę w skojarzeniu z nab-paklitaksellem w zmodyfikowanym schemacie (kategoria 2B) lub gemcytabinę w monoterapii (kategoria 2B) jeśli wcześniejsza I linia leczenia obejmowała gemcytabinę z nab-paklitaksellem; olaparyb jeśli wcześniejsze leczenie I linii oparte było na pochodnych platyny – u pacjentów z germinalną mutacją w genie BRCA1/2. <p>Leczenie drugiej linii raka trzustki miejscowo zaawansowanego, przerzutowego i nawrotowego</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej nie ma preferowanego schematu leczenia. Jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało chemioterapię opartą na gemcytabinie, do innych rekomendowanych schematów należą: 5-fluorouracyl + leukoworyna + liposomalny irynotekan (kategoria 1 dla stadium przerzutowego); 5-fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan (FOLFIRI); schemat FOLFIRINOX lub zmodyfikowany FOLFIRINOX; oksaliplatyna + 5-fluorouracyl + leukoworyna; schemat FOLFOX; kapecytabina + oksaliplatyna; kapecytabina w monoterapii lub 5-fluorouracyl w ciągłym wlewie. Jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, do rekomendowanych terapii należy: gemcytabina w monoterapii; gemcytabina + nab-paklitaksel; gemcytabina + cisplatyna – tylko u chorych z potwierdzoną mutacją w BRCA1/2 lub PALB2; gemcytabina + erlotynib lub schemat obejmujący 5-fluorouracyl + leukoworynę + liposomalny irynotekan jeśli wcześniej nie podawano irynotekanu. U chorych w złym stanie sprawności ogólnej nie ma preferowanego schematu leczenia; można zastosować monoterapię jak w I linii. <p><u>W zaktualizowanych wytycznych NCCN opublikowanych w 2021 roku, panel ekspertów wskazuje na monoterapię olaparybem jako preferowane leczenie podtrzymujące u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją BRCA, u których osiągnięto kontrolę choroby po 4-6 miesiącach chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny [47].</u></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i kategorie rekomendacji:</u> Kategoria 1: wysoki poziom dowodów naukowych; jednolity konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2A: niższy poziom dowodów naukowych; jednolity konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B: niższy poziom dowodów naukowych; konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria C: brak dowodów naukowych; poważna różnica zdań ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
	<p><i>National Cancer Institute [26]</i></p>	<p>Leczenie przerzutowego lub nawrotowego raka trzustki</p> <ul style="list-style-type: none"> Ze względu na ograniczoną skuteczność schematów paliatywnej chemioterapii, u nowo zdiagnozowanych pacjentów należy rozważyć udział w badaniach klinicznych. Zastosowanie chemioterapii wielolekowej pozwala uzyskać dłuższe przeżycie w porównaniu do monoterapii gemcytabiną. Zastosowanie w badaniu klinicznym gemcytabiny w monoterapii w istotny sposób wydłużyło przeżycie chorych względem 5-fluorouracylu [poziom dowodów: 1iiA], podobnie jak leczenie schematem FOLFIRINOX względem gemcytabiny w monoterapii oraz zastosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z nab-paklitakselem względem gemcytabiny w monoterapii [poziom dowodów: 1iiA]. <p>W przypadku pacjentów z gruczolakorakiem, 4-8% chorych ma germinálną mutację w genach BRCA1 lub BRCA2. Guzy z ww. mutacjami są wrażliwe na leczenie oparte na związkach platyny. Ponadto, wykazano że inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) wykazują wysoką aktywność przeciwnowotworową u chorych z mutacją BRCA1/2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie olaparybu będącego inhibitorem PARP należy rozważyć jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem i germinálnymi mutacjami w genach BRCA1/ BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny przez co najmniej 4 miesiące [poziom dowodów: 1iDiii]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT). <ol style="list-style-type: none"> podwójnie zamaskowane. niezamaskowane. nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne. serie przypadków oraz inne badania obserwacyjne. <ol style="list-style-type: none"> populacyjne, kolejne serie przypadków. kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji). nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe). <p><u>Istotność punktów końcowych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego. śmiertelność specyficzna dla przyczyn. ocena jakości życia. pośrednie surogaty. <ol style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od zdarzenia. przeżycie wolne od choroby. przeżycie wolne od progresji, wskaźnik odpowiedzi guza.
Kanada	<p><i>Canadian Cancer Society 2017</i></p>	<p>Nie odnaleziono wytycznych.</p>
Japonia	<p><i>Japan Pancreas Society (JPS) 2019 [62]</i></p>	<p>Leczenie raka trzustki z przerzutami miejscowymi</p> <p>Chemioterapia pierwszej linii</p> <ol style="list-style-type: none"> Zaleca się terapię FOLFIRINOX (siła rekomendacji: silna; poziom dowodowy: A; wskaźniki zgodności (N = 34): 1 = 85%, 2 = 15%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 0%).

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>2. Zaleca się skojarzoną terapię chlorowodorkiem gemcytabiny + nab-paklitaksem (siła rekomendacji: silna; poziom dowodowy: A; wskaźniki zgodności (N = 34): 1 = 94%, 2 = 6%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 0%).</p> <p>Rekomendacja dla pacjentów, u których powyższe zabiegi są nieodpowiednie ze względu na stan ogólny, wiek lub z innych przyczyn:</p> <p>3. Zaleca się monoterapię chlorowodorkiem gemcytabiny (siła rekomendacji: słaba; poziom dowodowy: A; wskaźniki zgodności (N = 34): 1 = 35%, 2 = 65%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 0%).</p> <p>4. Zalecana jest monoterapia S-1 (siła rekomendacji: słaba; poziom dowodowy: A; wskaźniki zgodności (N = 34): 1 = 26%, 2 = 74%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 0%).</p> <p>5. Zaleca się leczenie skojarzone chlorowodorkiem gemcytabiny + chlorowodorkiem erlotynibu (siła rekomendacji: słaba; poziom dowodowy: A; wskaźniki zgodności (N = 34): 1 = 0%, 2 = 76%, 3 = 15%, 4 = 0%, 5 = 9%).</p> <p>Chemioterapia drugiej linii</p> <p>1. Chemioterapia drugiego rzutu jest zalecana w przypadku pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki, którzy są oporni na leczenie pierwszego rzutu (siła rekomendacji: silna; poziom dowodowy: B; wskaźniki zgodności (N = 34): 1 = 74%, 2 = 26%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 0%).</p> <p>2. Stosowanie schematu zawierającego fluorouracyl jest zalecane po stosowaniu schematu zawierającego chlorowodorek gemcytabiny (siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: C; wskaźniki zgodności (N = 33): 1 = 24%, 2 = 73%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 3%).</p> <p>3. Stosowanie schematu zawierającego chlorowodorek gemcytabiny jest zalecane po schemacie zawierającym fluorouracyl (siła zalecenia: słaba; poziom dowodów: C; wskaźniki zgodności (N = 33): 1 = 27%, 2 = 73%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 0%)</p> <p>4. W przypadkach dużej niestabilności mikrosatelitarnej zaleca się monoterapię pembrolizumabem (siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: C; wskaźniki zgodności (N = 33): 1 = 0%, 2 = 70%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 30%)</p> <p>Zaleca się kontynuację chemioterapii do wystąpienia zdarzenia niepożądanego, które utrudniłoby dalszą jej kontynuację lub gdy postęp choroby stałby się oczywisty u pacjentów z nieresekcyjnym rakiem trzustki (siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: D; wskaźniki zgodności (N = 34): 1 = 44%, 2 = 47%, 3 = 0%, 4 = 0%, 5 = 9%).</p> <p>Poziom dowodów został oceniony w skali od A (najsilniejsze dowody) do D (najsłabsze dowody). Wytyczne nie określają że dotyczy to chorych BRCAm, odnoszą się do populacji ogólnej.</p>
Świat	<i>International Association of Pancreatology (IAP)</i>	Nie odnaleziono wytycznych.
	<i>International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHBA)</i>	Nie odnaleziono wytycznych.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
	<i>World Gastro- enterology Organization (WGO)</i>	Nie odnaleziono wytycznych

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej z zakresu leczenia zaawansowanego, w tym przerzutowego raka trzustki pozostają zbieżne; rodzaj leczenia w pierwszej linii zależy od stanu sprawności ogólnej pacjenta i może obejmować podawanie:

- chemioterapii wielolekowej w schemacie FOLFIRINOX;
- skojarzenie gemcytabiny w nab-paklitakselem u chorych w dobrym stanie ogólnym;
- gemcytabinę w monoterapii;
- leczenie objawowe w przypadku złego stanu ogólnego pacjentów [15], [16], [17], [22], [25], [26], [40], [43], [47].

W odniesieniu do wnioskowanej populacji, w wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2015 [16] roku podkreślono, że u chorych z rakiem trzustki i mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2* należy rozważyć terapię według schematu FOLFIRINOX (zawierającego oksaliplatynę) lub zastosowanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z cisplatyną, zatem schematy zawierające pochodne platyny, na które wrażliwi pozostają pacjenci z mutacjami *BRCA1/2*. W wersji wytycznych ESMO dla pacjentów z 2018 roku [43], wskazano również na trwające ówczesznie badania kliniczne, w tym badania dotyczące możliwości zastosowania we wnioskowanej populacji inhibitorów PARP, takich jak olaparyb (badanie o akronimie POLO [27]) oraz rukaparyb. Podkreślono, że olaparyb jest inhibitorem PARP stosowanym już z powodzeniem w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów, szczególnie tych z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* [43]. Należy zaznaczyć, że ww. wytyczne ESMO nie odnoszą się do stosowania olaparybu w leczeniu raka trzustki ponieważ w chwili ich opublikowania tj. w 2015 i 2018 roku, preparat ten nie został jeszcze zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

W amerykańskich wytycznych leczenia raka trzustki opracowanych przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) i opublikowanych w 2020 roku [15] podkreślono, że u chorych z mutacją germinálną w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, którzy stosowali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny bez progresji choroby w okresie co najmniej 16 tygodni, **opcją dalszego leczenia jest chemioterapia lub zastosowanie podtrzymującego leczenia za pomocą olaparybu.**

Eksperti z *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w wytycznych praktyki klinicznej z 2020 roku [17] zaznaczyli, że u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej i potwierdzoną mutacją w genach *BRCA1/BRCA2*, preferowanym postępowaniem w pierwszej linii leczenia jest zastosowanie schematu FOLFIRINOX lub zmodyfikowanego schematu FOLFIRINOX lub gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną. Z kolei w odniesieniu do możliwości leczenia podtrzymującego, **w najnowszych wytycznych NCCN opublikowanych w 2021 roku [47], panel ekspertów wskazuje na monoterapię olaparybem jako preferowane leczenie podtrzymujące u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją *BRCA*, u których osiągnięto kontrolę choroby po 4-6 miesiącach chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny.**

Na stronie internetowej towarzystwa *National Cancer Institute (NCI)* [26] odnaleziono informacje o postępowaniu terapeutycznym w raku trzustki, w których wskazano na zasadność zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem i germinalnymi mutacjami w genach *BRCA1/ BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny przez co najmniej 4 miesiące.

Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)* 2020 [61] rekomendują podtrzymanie leczenia olaparybem w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki z germinalnymi mutacjami BRCA1 i BRCA2 po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny powołując się na badanie o akronimie POLO [27].

Wyniki badania Conroy 2011 (FOLFIRINOX vs gemcytabina) wskazują, że przeżycie wolne od choroby nie było istotnie dłuższe wśród chorych przyjmujących zaplanowaną liczbę cykli względem pacjentów zaprzestających chemioterapii wcześniej. W tym badaniu, będącym dowodem na skuteczność schematu chemioterapii FOLFIRINOX, również nie przeprowadzano chemioterapii do progresji tylko przez zaplanowaną liczbę cykli (6 miesięcy) [67].

Japońskie wytyczne JPS 2019 [62] nie zawierają informacji odnośnie do stosowania olaparybu, dotyczą populacji ogólnej, nie określają że dotyczy to chorych BRCA z rakiem przerzutowym. Zalecają kontynuację chemioterapii do wystąpienia zdarzenia niepożądanego, które utrudniłoby dalszą jej kontynuację lub gdy postęp choroby stałby się oczywisty u pacjentów z nieresekcyjnym rakiem trzustki. Jednak siła rekomendacji jest słaba, a poziom dowodów niski.

W odniesieniu do wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia zaawansowanego raka trzustki w Polsce, w zidentyfikowanych rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [22] nie zidentyfikowano informacji o leczeniu podtrzymującym ani wskazań w zakresie terapii u chorych z zaawansowanym rakiem trzustki i mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*. Niemniej jednak wytyczne te opracowano w 2015 roku, a więc przed publikacją badań dotyczących zastosowania olaparybu w analizowanym wskazaniu. W rekomendacjach Polskiego Klubu Trzustkowego opublikowanych w 2019 roku [40] również nie odniesiono się do możliwości zastosowania inhibitorów PARP, w tym olaparybu w leczeniu gruczolakoraka trzustki, niemniej, w dokumencie powołano się na wytyczne NCCN wskazujące na zasadność podawania chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX lub gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną u chorych w dobrym stanie ogólnym z potwierdzoną mutacją w genach *BRCA1* lub/i *BRCA2*.

Należy podkreślić, że **w ww. wytycznych praktyki klinicznej z zakresu stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu przerzutowego raka trzustki nie sprecyzowano czasu trwania takiego leczenia i nie określono czy chemioterapia oparta na**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



związkach platyny powinna być stosowana przez określony czas czy do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku schematu FOLFIRINOX stosowanego w leczeniu pierwszej linii, rekomendacje te opierają przede wszystkim na wynikach badania [48], w ramach którego porównywano chemioterapię wielolekową względem gemcytabiny, które stosowane były przez okres 6 miesięcy.

Wytyczne z zakresu diagnostyki molekularnej

W wytycznych NCCN z zakresu postępowania w gruczolakoraku trzustki **zaleca się wykonywanie badań genetycznych w celu detekcji mutacji germinalnych u każdego pacjenta z potwierdzonym rakiem trzustki, a także u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność patogennej mutacji dziedzicznej lub z nowotworem w wywiadzie rodzinnym,** zwłaszcza z rakiem trzustki, niezależnie od statusu mutacji. W przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem trzustki kwalifikujących się do leczenia przeciwnowotworowego, **panel ekspertów z NCCN rekomenduje również wykonanie badań molekularnych w celu identyfikacji mutacji somatycznych** [47].

Należy podkreślić, że **badania molekularne w kierunku identyfikacji patogennego lub potencjalnie patogennego powinny być wykonane zaraz po rozpoznaniu choroby, ponieważ ze względu na potencjalną szybką progresję, istnieje ryzyko niewykorzystania szansy zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie, m.in. olaparybu wykazującego wysoką skuteczność w grupie chorych z mutacją *BRCA* poddanych chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny.**

W wytycznych ASCO z 2018 roku [15] eksperci kliniczni również **rekomendują jak najwcześniejsze wykonanie badań molekularnych na obecność zarówno germinalnych, jak i somatycznych mutacji w *BRCA1/BRCA2* u pacjentów kwalifikujących się do dalszej terapii po leczeniu pierwszej linii, m.in. za pomocą inhibitorów PARP (typ rekomendacji: silny).**

Ze względu na wysokie ryzyko rozwoju raka trzustki, wytyczne NICE z 2018 roku wskazują na zasadność ścisłego monitorowania osób z mutacjami z genach *BRCA1/2* oraz z rozpoznaniem raka trzustki u krewnego ≥ 1 stopnia [17].

Warto podkreślić, że w Polsce od 7 lipca 2021 roku refundowana jest diagnostyka w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA* w raku trzustki. Finansowanie ze środków publicznych badań nosicielstwa mutacji genu *BRCA1 i/lub BRCA2* u chorych z rozpoznaniem złośliwego trzustki (C25) pozwala na ustalenie optymalnej i zalecanej w światowych wytycznych ścieżki terapeutycznej dla chorego z potwierdzoną mutacją w genie *BRCA*, a także umożliwia ustalenie lub wykluczenie wysokiego

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



indywidualnego ryzyka wśród zdrowych krewnych nosicieli mutacji i objęcie ich wzmożonym skryningiem onkologicznym [57].

2.8. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA TRZUSTKI

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 21 kwietnia 2021 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 maja 2021 r., w Polsce w terapii raka trzustki (C25) refundowany jest szereg substancji czynnych, których zestawienie zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka trzustki (ICD-10: C25), z podziałem na kategorię dostępności [4].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (wykaz A1)	<p><u>Wskazanie objęte refundacją: Nowotwory złośliwe</u></p> <p>Folinian wapnia [bezpłatny do limitu]</p>
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)	<p><u>Rozpoznanie C25 – rak trzustki</u></p> <p>kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreatyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina</p>
Leki stosowane w ramach programów lekowych (część B) [poziom refundacji 100%]	<p><u>Załącznik B.85.</u></p> <p><u>Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)</u></p> <p><i>1. Kryteria kwalifikacji do programu:</i></p> <p>Do leczenia w pierwszej linii nanocząsteczkowym kompleksem paklitakselu z albuminą w skojarzeniu z gemcytabiną do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający wszystkie niżej wymienione kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie przerzutowego gruczolakoraka trzustki w stadium uogólnienia, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie (leczenie nie dotyczy chorych z rozpoznaniem nowotworu wysp trzustkowych); 2) stopień sprawności według skali Karnofsky'ego – 70 lub więcej; 3) wiek 18 lat lub powyżej; 4) wcześniejsze niestosowanie chemioterapii o paliatywnym założeniu (leczenie w sytuacji uogólnienia choroby); 5) brak możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX; 6) obecność zmian nowotworowych możliwych do zmierzenia; 7) prawidłowe wskaźniki czynności wątroby i nerek; 8) wartość stężenia hemoglobiny – 10 g/dl lub większa. <p>Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, leczeni <i>Paclitaxelum albuminatum</i> w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ.</p> <p><i>3. Określenie czasu leczenia w programie:</i></p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
	<p>Leczenie w programie trwa do czasu wystąpienia kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><i>4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</i></p> <p>Z programu wyłączeni są pacjenci w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja zmian mierzalnych ustalona według kryteriów RECIST na podstawie wyników badań obrazowych; 2) brak zadowalającej tolerancji leczenia (obecność niepożądanych działań w stopniach 3. lub 4.) ustalona na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych po zastosowaniu każdego cyklu leczenia; 3) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
	<p style="text-align: center;"><u>Załącznik B.53</u></p> <p>Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem. 2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki sunitynibem. <p style="text-align: center;">Leczenie nowotworów neuroendokrynnych (wewnątrzwydzielniczych) trzustki nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.</p>

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [4], preparatami refundowanymi ze środków publicznych u chorych na nowotwór złośliwy trzustki z części zewnątrzwydzielniczej, są leki z katalogu chemioterapii, takie jak: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, oksaliplatyna, winkrystyna oraz winorelbina, a we wskazaniu: nowotwory złośliwe w ramach listy A1 także folinian wapnia.

Należy podkreślić, że większość ww. substancji nie jest rekomendowana w leczeniu gruczolakoraka trzustki w wytycznych praktyki klinicznej, w tym także wytycznych polskich.

Dodatkowo, w ramach Programu lekowego B.85. "Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (CD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)" stosuje się nanocząsteczkowy kompleks paklitakselu z albuminą w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku braku możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX [4].

Wnioskowana interwencja, tj. olaparyb (Lynparza®) w postaci tabletek powlekanych nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu [4].

Stosowanie i finansowanie ze środków publicznych olaparybu we wnioskowanym wskazaniu możliwe było w ramach indywidualnych wniosków o ratunkowy dostęp do technologii lekowych (RDTL), jednak jego dalszą refundację w ramach RDTL uniemożliwiła negatywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa

AOTMiT [3], [37]. Od czasu wejścia w życie Ustawy o Funduszu Medycznym tj. od 26 listopada 2020 roku, finansowanie terapii olaparybem jest teoretycznie możliwe, niemniej nie jest wiadomo ilu pacjentów skorzystało z leczenia olaparybem w ramach RDTL ze środków Funduszu.

2.9. ROKOWANIE W RAKU TRZUSTKI

Nowotwór trzustki to jeden z najgorzej rokujących nowotworów. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2015-2018 nowotwór złośliwy trzustki stanowił przyczynę 4,4% zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn (po nowotworze oskrzela i płuca, gruczołu krokowego, jelita grubego, żołądka i pęcherza moczowego) oraz 5,5% wszystkich zgonów powodowanych chorobą nowotworową u kobiet w Polsce (po nowotworze oskrzela i płuca, sutka, jelita grubego i jajnika) [7].

Złe rokowanie w raku trzustki wynika z faktu, że jest on późno rozpoznawany, ponieważ nie daje swoistych, wczesnych objawów, a lekarze nie dysponują biomarkerami pozwalającymi na jego potencjalne wykrycie u osób bez objawów choroby. W przypadku nowotworu trzustki największą grupę chorych stanowią pacjenci z zaawansowanym nowotworem, rozpoznany na etapie obecności przerzutów odległych. Dodatkowo, rak trzustki charakteryzuje się znaczną biologiczną i kliniczną agresywnością oraz wybitną opornością na nieoperacyjne sposoby leczenia onkologicznego, tj. klasyczną chemioterapię czy radioterapię. Wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe, zarówno w Polsce, jak i na świecie. **Powoduje to, że wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności, 12-miesięczne przeżycie w raku trzustki nie przekracza 24%, 2 lata przeżywa 8% chorych, a średni czas przeżycia od rozpoznania wynosi 6 miesięcy. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5-7%, a zdecydowana większość chorych, którzy przeżyli ten okres to pacjenci, u których można było przeprowadzić radykalny zabieg operacyjny.** Podjęcie próby radykalnego leczenia chirurgicznego jest możliwe tylko w około 10-20% przypadków, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20% [6], [8], [13], [22], [26], [40].

Według danych przedstawionych w rekomendacjach Polskiego Klubu Trzustkowego z 2019 roku [40], wskaźnik przeżycia 5-letniego w przypadku przewodowego gruczolakoraka obejmującego tylko trzustkę, wynosi 32%, u chorych z guzem naciekającym okoliczne struktury – 12%, a w przerzutach odległych jedynie 3%.

Wyniki te pozostają zgodnie z danymi amerykańskiego programu SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*), na podstawie których oszacowane wskaźniki przeżyć 5-letnich wynoszą: 37,4%, 12,4% oraz 2,9%, odpowiednio u chorych ze zlokalizowanym, miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym rakiem trzustki w momencie diagnozy, co obrazuje gorsze przeżycie chorych z rozpoznaniem raka w stadium uogólnionym [52].

Rokowanie u chorych leczonych chirurgicznie zależy przede wszystkim od doszczętności resekcji (w tym stanu marginesów okrężnych), a także od wielkości guza, zajęcia węzłów chłonnych, naciekania naczyń i nerwów oraz stopnia histologicznego zróżnicowania. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest również stężenie CA19-9 powyżej 180 j./ml [22].

U chorych, u których możliwe było przeprowadzenie resekcji leczniczej i operacja zakończyła się powodzeniem, średni czas przeżycia mieści się w przedziale od 12 do 19 miesięcy, mediana przeżycia po resekcjach paliatywnych wynosi 11 miesięcy, a mediana przeżycia po zabiegach paliatywnych (zespoleń omijające) – 6 miesięcy [6], [8], [13].

U chorych z mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* w jakikolwiek stadium zaawansowania choroby, 5-letnie przeżycie zostało oszacowane na 6,1% oraz 3,6% [54]. Jednocześnie, dowody naukowe wskazują, że obecność mutacji w genach *BRCA* jest czynnikiem predykcyjnym poprawy wskaźników przeżywalności chorych poddanych chemioterapii opartej na związkach platyny. Mediana przeżycia całkowitego u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki i obecnością dziedzicznej mutacji *BRCA* wynosi 12 miesięcy (95% CI: 6,0; 15,0 miesięcy); z kolei u pacjentów tych poddanych chemioterapii opartej na związkach platyny, mediana OS była wyższa niż u chorych nie otrzymujących terapii z pochodnymi platyny (22 vs 9 miesięcy). Przeżycie pacjentów z dziedzicznymi mutacjami w genach *BRCA* jest większe niż w ogólnej populacji chorych na raka trzustki, gdzie wynosi od 4 do 11 miesięcy po standardowym leczeniu pierwszej linii [55].

Systemowe leczenie paliatywne nieznacznie wydłuża czas przeżycia i poprzez kontrolę objawów poprawia jakość życia, ale nie zwiększa odsetka przeżyć wieloletnich [22]. Pomimo stosowania nowych technik chirurgicznych i nowych sposobów leczenia rak trzustki nadal rokuje źle. Wyniki badań klinicznych opublikowanych od 1986 do 2016 roku wskazały, że mediana przeżycia całkowitego chorych na raka trzustki wydłużyła się jedynie o 3 miesiące [40].

Wykazano również, że mniej niż 50% chorych z przerzutowym rakiem trzustki kwalifikujących się do leczenia drugiej linii, w rzeczywistości je otrzymuje [51], stąd też istnieje silna potrzeba wdrożenia terapii umożliwiającej kontrolę choroby już w pierwszej linii leczenia.

2.10. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA TRZUSTKI

Obserwowany wzrost zachorowań na nowotwory złośliwe powoduje, że stały się one nie tylko poważnym problemem zdrowotnym, ale też społecznym i ekonomicznym.

Choroba nowotworowa manifestuje się zarówno objawami fizycznymi i psychicznymi, a także zaburza funkcjonowanie chorego w sferze społecznej i rodzinnej. W przypadku raka trzustki, który charakteryzuje się złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością ocena jakości życia ma szczególnie istotne i wielowymiarowe znaczenie.

Istotne pogorszenie jakości życia pacjentów z rakiem trzustki, szczególnie w stadium przerzutowym wynika przede wszystkim ze złej prognozy i następowego emocjonalnego obciążenia oraz dominujących objawów klinicznych, głównie bólu, uczucia zmęczenia, wymiotów oraz biegunki. W czasie planowania najlepszej opcji leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki, istotne jest nie tylko oszacowanie przeżycia, które w tym przypadku jest relatywnie krótkie, ale także zapewnienie braku negatywnego wpływu leczenia na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia [28].

W przeglądzie systematycznym [19] dotyczącym oceny obciążenia zdrowotnego i ekonomicznego wynikającego z rozpoznania raka trzustki i opartym na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie uwzględniono 5 badań obserwacyjnych, w których analizowano jakość życia chorych zależną od stanu zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*; HRQoL). Uzyskane wyniki wskazały, że pacjenci z rakiem trzustki uzyskali istotnie statystycznie mniej punktów w skali oceny jakości życia opracowanej przez *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) w porównaniu do populacji ogólnej. Do głównych objawów, które wpływały na pogorszenie jakości życia należały: ból, utrata apetytu oraz bezsenność. Pacjenci z zaawansowaną chorobą doświadczali także depresji oraz niepokoju, co wykazano w 3 badaniach obserwacyjnych;

- w populacji szwedzkiej, 42% pacjentów raportowało umiarkowanie lub ciężko nasilony niepokój i depresję,
- natomiast w badaniu niemieckim, liczba pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki doświadczających uczuci niepokoju/ depresji była w przybliżeniu 10-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej.

Funkcjonowanie społeczne oraz fizyczne pozostawało relatywnie wysokie, niemniej ogólna ocena stanu zdrowia była niska.

Z kolei w ramach przeglądu systematycznego [21] oceniano jakość życia pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki oraz ich opiekunów w oparciu o dane z 36 badań. Wyniki opracowania wskazały przede wszystkim na niższą jakość życia chorych we wszystkich analizowanych domenach względem populacji ogólnej. W przypadku parametrów psychologicznych, zaobserwowano że dorośli pacjenci z rakiem trzustki wykazują gorszą jakość życia niż chorzy z innymi typami nowotworów, za wyjątkiem pozatrzustkowego gruczolakoraka peryampularnego (*nonpancreatic periampullary adenocarcinoma*).

We wszystkich uwzględnionych badaniach, chorzy na raka trzustki wykazywali pogorszenie albo brak istotnych zmian w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz społecznego. W większości badań udokumentowano jednak, że pacjenci z rakiem trzustki doświadczają istotnie częściej zmęczenia, niemniej stopień nasilenia dolegliwości bólowych czy ogólnej kondycji fizycznej i społecznej był zróżnicowany w porównaniu do wyników raportowanych przez chorych na inne typy nowotworów.

W przypadku opiekunów pacjentów z rakiem trzustki, w 2 badaniach jakościowych obserwowano, że doświadczają oni silnych, negatywnych emocji, podczas gdy w 2 innych badaniach wykazano, że 14-

32% z nich spełnia kliniczne kryteria depresji. Co więcej, analiza kwestionariuszy wykazała, że większy odsetek opiekunów osób chorych odczuwa niepokój niż sami pacjenci.

Raportowane wyniki wskazują, że jakość życia chorych na raka trzustki, ale także ich opiekunów jest znacznie pogorszona.

2.11. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI

Nowotwór trzustki to jeden z najgorzej rokujących nowotworów, co wynika z faktu, że jest on późno rozpoznawany, najczęściej już na etapie obecności przerzutów odległych. Nowotwór ten charakteryzuje się znaczną biologiczną i kliniczną agresywnością, szybką progresją miejscową oraz tworzeniem odległych przerzutów, a także wybitną opornością na nieoperacyjne sposoby leczenia [40]. Nawet jeśli resekcja typu R0 zostanie osiągnięta, 75% chorych doświadczy nawrotu choroby w czasie 5 lat [43].

Wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Powoduje to, że wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności, a średni czas przeżycia od rozpoznania wynosi zaledwie 6 miesięcy [40].

Skutkiem następstw przerzutowego raka trzustki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie, powodowane głównie bólem nowotworowym, jak i objawami takimi jak: brak łaknienia, biegunka, osłabienie, prowadzącymi do wyniszczenia organizmu oraz istotnego obniżenia jakości życia [39].

W przypadku zaawansowanego gruczolakoraka trzustki nadal brakuje skutecznej terapii, a stosowana chemioterapia ma ograniczoną skuteczność i wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Niewątpliwie rak trzustki stanowi wyzwanie nie tylko dla onkologów klinicznych, ale także chirurgów i radioterapeutów, stąd też istnieje silna potrzeba poszukiwania nowych opcji terapeutycznych oraz zapewnienia od początkowych etapów leczenia możliwie najskuteczniejszej i dobrze tolerowanej terapii. Istotne jest opracowanie leczenia podtrzymującego, umożliwiającego utrzymanie odpowiedzi na leczenie i opóźnienie dalszej chemioterapii, a także poprawę wskaźników przeżycia przy zachowaniu dobrej jakości życia w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe.

Ponieważ w zakresie leczenia przerzutowego raka trzustki raportuje się najmniejszy odsetek powodzeń badań III fazy i przez ostatnie 40 lat postęp w leczeniu tego nowotworu był niewielki [51], istnieje potrzeba leczenia umożliwiającego kontrolę choroby już w pierwszej linii leczenia.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Poznanie mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju nowotworu u tych chorych stwarza możliwość opracowania terapii ukierunkowanych, które powinny być niezwłocznie wdrażane do praktyki klinicznej.

Chorzy z mutacjami w genach *BRCA* reprezentują nieliczną grupę chorych na przerzutowego raka trzustki, o agresywnym przebiegu choroby i młodszym wieku zachorowania względem pacjentów ze sporadycznym rakiem trzustki. Jednocześnie, obecność mutacji w genie *BRCA1/ BRCA2* predysponuje do wrażliwości na leczenie oparte na związkach platyny oraz inhibitory PARP, takie jak olaparyb.

Istnieje duża niezaspokojona potrzeba wdrożenia ukierunkowanego leczenia tych pacjentów, która wydłuży czas do konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia, wydłuży czas przeżycia wolny od progresji, zmniejszy obciążenie kliniczne i psychiczne chorobą oraz wpłynie na zwiększenie odsetka przeżyć przy zapewnieniu optymalnej jakości życia. Leczenie to mające charakter paliatywny powinno być jak najmniej obciążające dla pacjentów oraz ich rodzin, a więc podawane doustnie, co zmniejsza częstość wizyt w szpitalu oraz poprawia stopień stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*). Terapia powinna też być dobrze tolerowana przez chorych, bez kumulującej się toksyczności pogarszającej jakość życia. Jest to istotną kwestią w przypadku leczenia podtrzymującego stosowanego przez dłuższy czas w celu opóźnienia wystąpienia progresji choroby. Wszystkie powyższe kryteria spełnia olaparyb, który stanowi pierwszy zarejestrowany preparat do stosowania w leczeniu podtrzymującym u chorych na przerzutowego raka trzustki.

Dotychczas brak było zarejestrowanych terapii wskazanych w leczeniu podtrzymującym pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po pierwszej linii chemioterapii. Najnowsze wytyczne amerykańskiej organizacji *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w rekomendacjach opublikowanych w 2021 roku rekomendują zastosowanie olaparybu jako opcję preferowaną w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem i germinalnymi mutacjami w genach *BRCA1/ BRCA2*.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podawanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

W lipcu 2020 roku produkt leczniczy Lynparza® został zarejestrowany przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z mutacją w genie *BRCA* na terenie Unii Europejskiej. Stosowanie olaparybu w ww. wskazaniu, amerykańska agencja *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowała w grudniu 2019 roku.

Wnioskowany preparat został zarejestrowany wcześniej do stosowania w następujących wskazaniach:

- w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i/lub somatycznej), u których uzyskano odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny oraz pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny;
- w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i/lub niestabilności genomu;
- w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi i którzy powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby [5].

Obecnie analizowana jest możliwość objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii pierwszej

linii opartej na związkach platyny przez co najmniej 16 tygodni, w ramach proponowanego Programu lekowego.

Olaparyb stosowany we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu podtrzymującym u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce [4]. Stosowanie i finansowanie ze środków publicznych olaparybu we wnioskowanym wskazaniu możliwe było w ramach indywidualnych wniosków o ratunkowy dostęp do technologii lekowych (RDTL), jednak jego dalszą refundację w ramach RDTL uniemożliwiła negatywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT [3], [37]. Od czasu wejścia w życie Ustawy o Funduszu Medycznym tj. od 26 listopada 2020 roku, finansowanie terapii olaparybem jest teoretycznie możliwe, niemniej nie jest wiadomo ilu pacjentów skorzystało z leczenia olaparybem w ramach RDTL ze środków Funduszu.

3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA OLAPARYBU

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem PARP-1, PARP-2 i PARP-3 i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami [5].

Szczegółowe dane dotyczące olaparybu odnoszące się między innymi do grupy farmakoterapeutycznej, wszystkich zarejestrowanych wskazań, dawkowania, przeciwwskazań do stosowania, środków ostrożności, numerów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla olaparybu (Lynparza®, tabletki powlekane) przedstawiono w rozdziale 9.

BRCA1 i BRCA2 to kluczowe białka efektorowe procesu naprawy DNA, które biorą udział w naprawie dwuniciowych pęknięć DNA, głównie w mechanizmie rekombinacji homologicznej. Nowotwory z mutacją genu *BRCA1* lub *BRCA2* tracą jedno z tych białek, a ich system naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną nie działa skutecznie i w genomie komórek nowotworowych dochodzi do kumulacji dwuniciowych pęknięć DNA [5].

Zaburzenia w ekspresji genu *BRCA1* wiążą się z niepełną sygnalizacją wystąpienia uszkodzeń DNA oraz aktywacją punktów kontrolnych cyklu komórkowego, podczas gdy mutacje w genie *BRCA2* skutkują powstaniem niefunkcjonalnego białka efektorowego, utratą efektywności procesu rekombinacji homologicznej i możliwości naprawy dwuniciowych pęknięć DNA [12], [42].

Nowotwory z mutacją *BRCA* stają się zależne od innych mechanizmów naprawy DNA, m.in. za pomocą wycinania par zasad, w którym główną rolę odgrywa polimeraza poli-ADP-rybozy 1 (PARP1). Ponieważ komórki z mutacją *BRCA* straciły możliwość wykorzystania rekombinacji homologicznej, blokowanie mechanizmu naprawy poprzez wycinanie par zasad za pomocą inhibitora PARP1 skutkuje utratą możliwości naprawy DNA i śmiercią komórek. W prawidłowych komórkach zahamowanie PARP1 nie

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



wywołuje żadnego efektu, ponieważ zmieniają one mechanizm naprawy DNA na rekombinację homologiczną [5].

Udokumentowanie, że komórki z niedoborem białek BRCA w wyniku mutacji są bardziej wrażliwe na inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) niż komórki z dzikim typem genu, zapoczątkowało badania z wykorzystaniem sztucznie wywołanej letalności w leczeniu nowotworów z defektem mechanizmu naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej. Inhibitory PARP stały się więc jednymi z pierwszych leków ukierunkowanych, które wykazują skuteczność w przypadku utraty genu supresorowego. Olaparyb był pierwszym zarejestrowanym lekiem z tej grupy, a jego skuteczność została udokumentowana w szeregu badań. Rak jajnika był pierwszym nowotworem złośliwym, w leczeniu którego wykorzystano ten mechanizm, a letalność komórek nowotworowych z mutacją genów rekombinacji homologicznej, w tym genu *BRCA*, wynikała z zablokowania alternatywnego szlaku naprawy DNA [12].

Obecność mutacji w szlaku naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną stwierdza się u około 25% chorych z gruczolakorakiem trzustki [12], a germinalne zaburzenia ekspresji genów *BRCA1/2* oraz *PALB2* (lokalizator genu *BRCA2*) mogące prowadzić do naruszenia stabilności genomu utrzymywanej dzięki naprawie uszkodzonych nici DNA są rozpoznawane u około 5-9% chorych na przewodowego gruczolakoraka trzustki [42]. Występowanie sporadycznych mutacji w genie *BRCA2* u chorych z przewodowym gruczolakiem trzustki nie jest dokładnie znane, ale oszacowane zostało na 3,6 do 7%. Rozpowszechnienie mutacji w genie *BRCA1* oraz *PALB2* (będącym lokalizatorem genu *BRCA2*) jest bardziej ograniczone i zostało oszacowane na mniej niż 3% [12], [42].

3.2. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA OLAPARYBU U CHORYCH Z GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem i dziedziczną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2* udokumentowano w randomizowanym, podwójnie zamaskowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie POLO (ang. *Pancreas Cancer Olaparib Ongoing*), którego obiecujące wyniki stały się podstawą do zarejestrowania leku w analizowanym wskazaniu. W badaniu uwzględniono 154 chorych, którzy nie doświadczyli progresji w czasie chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny, którą u ponad 80% stanowił schemat FOLFIRINOX. Chorych zrandomizowano do grupy badanej, w której podawano olaparyb w dawce 300 mg/ dobę oraz grupy kontrolnej otrzymującej placebo [27], [28].

Wyniki badania wykazały, że zastosowanie olaparybu zamiast placebo w leczeniu podtrzymującym po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodne platyny wiązało się z:

- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji [ang. *progression-free survival*; PFS] i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 47% w ocenie centralnej niezależnej komisji (DCO1: 7,4 vs 3,8 miesiąca; HR=0,53; 95% CI: 0,35; 0,82; p=0,004);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 51% w ocenie badaczy (DCO2: 6,7 vs 3,7 miesiąca; HR=0,49; 95% CI: 0,33; 0,73; p=0,0004);
- ponad 2-krotnie większym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji w 6., jak i 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio: 53,0% vs 23,0%; 22,1% vs 9,6%);
- ponad 4-krotnie wyższym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowanym na podstawie krzywych Kaplan-Meiera (23,1% vs 5,4%);
- ponad 2-krotnie większą szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie (DCO1: 23,1% vs 11,5%; OR=2,30; 95% CI: 0,89; 6,76);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o ponad 2 lata mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DCO1: 24,9 vs 3,7 miesiący);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,7 miesiąca mediany czasu od randomizacji do przerwania terapii (DCO2: 7,5 vs 3,8 miesiąca; HR=0,43; 95% CI: 0,29; 0,63; p<0,0001);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii [ang. *time to first subsequent therapy*; TFST] i redukcją ryzyka zastosowania kolejnego leczenia przeciwnowotworowego o 56% (DCO2: 9,0 vs 5,4 miesiący; HR=0,44; 95% CI: 0,30; 0,67; p<0,0001);
- blisko 6-krotnie większym odsetkiem pacjentów niewymagających kolejnej terapii przeciwnowotworowej w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (21,5% vs 3,6%; p<0,0001);
- wydłużeniem aż o 7,6 miesiąca mediany czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu [ang. *progression-free survival 2*; PFS] (DCO2: 16,9 vs 9,3 miesiący; HR=0,66; 95% CI: 0,43; 1,02; p=0,0613);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 5,3 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii [ang. *time to second subsequent therapy*; TSST] (DCO2: 14,9 vs 9,6 miesiący; HR=0,61; 95% CI: 0,42; 0,89; p=0,0111);
- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,5 miesiąca czasu przeżycia wolnego od progresji skorygowanego o jakość życia [ang. *quality-adjusted progression-free survival*; QA-PFS] (9,18 vs 5,65 miesiąca; p=0,016);
- 3-krotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia (21,2 vs 6,0 miesiąca; HR=0,72; 95% CI: 0,41; 1,27; p=0,25);

- istotnym statystycznie wydłużeniem o 7,5 miesiąca czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów progresji choroby lub działań/zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia [ang. *time without symptoms and toxicity*; TWiST] (14,6 vs 7,1 miesiąca; $p=0,001$) [27], [28], [58], [59].

Olaparyb cechował się dobrą tolerancją i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i rzadko prowadziła do wycofania chorych z badania. Zdarzenia niepożądane były dobrze kontrolowane dzięki modyfikacji dawkowania olaparybu, stąd też obserwowany w grupie badanej istotnie ($p<0,05$) większy odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę leku lub przerwano dawkowanie ze względu na działania niepożądane. Pomiedzy grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, niezależnie od nasilenia, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jedynym zdarzeniem niepożądany o nasileniu ≥ 3 . stopnia, które raportowano u $\geq 5\%$ chorych w grupie badanej była anemia [27].

Istotną kwestią, również w kontekście jakości życia chorych, jest także dogodna postać ocenianej interwencji (tabletki powlekane do stosowania doustnego), dzięki której możliwe jest leczenie w warunkach domowych, bez obciążeń wynikających z konieczności przebywania w szpitalu lub innym miejscu prowadzenia terapii.

Należy zaznaczyć, że agencja *European Medicines Agency* (EMA) w swoim raporcie oceniającym stwierdziła, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lynparza® we wskazaniu rejestracyjnym jest pozytywny [44].

Podsumowując, terapia olaparybem nie tylko istotnie wydłuża czas przeżycia do progresji lub zgonu, a tym samym czas do rozpoczęcie kolejnej terapii, ale także zmniejsza obciążenie kliniczne i psychiczne chorobą oraz zapewnia utrzymanie dobrej jakości życia, co przy dobrej tolerancji leczenia, niskiej, niekumulującej się toksyczności i wygodnej formie podawania leku pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących korzyści klinicznych u chorych, w przypadku których możliwości leczenia są bardzo ograniczone, a wyleczenie niemożliwe.

W przypadku zaawansowanego gruczolakoraka trzustki nadal brakuje skutecznej terapii, a stosowana chemioterapia ma ograniczoną skuteczność i wiąże się ze znaczną toksycznością dodatkowo zmniejszającą skuteczność leczenia ze względu na częstą konieczność redukcji dawki lub przerwania terapii. Ponieważ w zakresie leczenia przerzutowego raka trzustki raportuje się najmniejszy odsetek powodzeń badań III fazy

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



i przez ostatnie 40 lat postęp w leczeniu tego nowotworu był niewielki [51], istnieje potrzeba leczenia umożliwiającego kontrolę choroby już w pierwszej linii leczenia.

Chorzy z mutacjami w genach *BRCA* reprezentują nieliczną grupę chorych na przerzutowego raka trzustki, o agresywnym przebiegu choroby i młodszym wieku zachorowania względem pacjentów ze sporadycznym rakiem trzustki. U chorych z mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* w jakikolwiek stadium zaawansowania choroby, 5-letnie przeżycie wynosi odpowiednio 6,1% oraz 3,6% [54]. Jednocześnie, obecność mutacji w genie *BRCA1/ BRCA2* predysponuje do wrażliwości na leczenie oparte na związkach platyny oraz inhibitory PARP, takie jak olaparyb.

Zastosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, który wyjściowo cechuje się wyjątkowo złym rokowaniem, może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z analizowanej populacji pacjentów.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii, brano pod uwagę przede wszystkim finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2016 [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana *vs* refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. [4], preparatami refundowanymi ze środków publicznych u chorych na

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



nowotwór złośliwy trzustki z części zewnątrzwydzielniczej, są leki z katalogu chemioterapii, takie jak: kapecytabina (w skojarzeniu z gemcytabiną), karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina.

Należy podkreślić, że większość ww. substancji nie jest rekomendowana w leczeniu gruczolakoraka trzustki w wytycznych praktyki klinicznej, w tym także wytycznych polskich.

Dodatkowo, w ramach Programu lekowego B.85. "Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (CD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)" stosuje się nanocząsteczkowy kompleks paklitakselu z albuminą w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku braku możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX [4].

Przy wyborze komparatora dla ocenianej interwencji istotny pozostaje fakt, że dotychczas brak było zarejestrowanych terapii wskazanych w leczeniu podtrzymującym pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po pierwszej linii chemioterapii, a olaparyb stanowi pierwszy zarejestrowany preparat w analizowanym wskazaniu.

W odniesieniu do światowych wytycznych praktyki klinicznej, amerykańskie organizacje NCCN oraz ASCO wskazują na zasadność stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u chorych na raka trzustki [47], [15].

W najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* opublikowanych w 2021 roku, panel ekspertów wskazuje na monoterapię olaparybem jako preferowane leczenie podtrzymujące u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją *BRCA*, u których osiągnięto kontrolę choroby po 4-6 miesiącach chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny [47].

W wytycznych *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* wskazano, że u pacjentów z mutacją zarodkową w genie *BRCA1/2*, którzy stosowali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny i nie doświadczyli progresji choroby w okresie co najmniej 16 tygodni, opcją dalszego leczenia jest chemioterapia lub zastosowanie podtrzymującego leczenia za pomocą olaparybu. Odnośnie decyzji co do kontynuacji leczenia za pomocą chemioterapii lub wdrożenia leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu eksperci podkreślają, że powinna być ona podjęta po uzgodnieniu z pacjentem i wyrażeniu jego preferencji, ocenie czy maksymalna odpowiedź oraz *plateau* odpowiedzi na chemioterapię może być osiągnięte, określeniu poziomu skumulowanej toksyczności związanej z chemioterapią oraz określeniu celów leczenia, kosztów oraz przedyskutowaniu klinicznych dowodów na skuteczność zastosowanego leczenia [15].

W zakresie leczenia pacjentów z rakiem trzustki i mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2* eksperci kliniczni z *European Society for Medical Oncology* (ESMO) w wytycznych opublikowanych w 2015 roku wskazują na zasadność zastosowania chemioterapii opartej na schemacie FOLFIRINOX ze względu na znaną wrażliwość tego rodzaju guza na leczenie pochodnymi platyny, niemniej nie opisano opcji terapeutycznych w ramach dalszego leczenia po wcześniejszej terapii schematem FOLFIRINOX. Wspomniano również, że u chorych z mutacją *BRCA1/2*, zastosowanie mogą mieć inhibitory PARP, których skuteczność była ówczasie (2015 r.) analizowana na etapie badań klinicznych [16]. W wersji wytycznych ESMO dla pacjentów z 2018 roku [43] jest już zawarta informacja, że w populacji chorych z mutacją w genie *BRCA2* może być stosowany olaparyb lub inny inhibitor PARP - rukaparyb. Co istotne, ww. wytyczne ESMO opublikowane zostały przed rejestracją olaparybu we wnioskowanym wskazaniu i nie były jak dotąd (maj 2021 r.) aktualizowane.

Kontynuacja chemioterapii nie stanowi odpowiedniego komparatora do porównania z olaparybem we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ:

1. Projekt badania rejestracyjnego dla olaparybu w gruczolakoraku trzustki tj. badania o akronimie POLO zakładał porównanie terapii podtrzymującej odpowiedź/ kontrolę choroby uzyskaną w wyniku wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny, stąd zasadne było zastosowanie placebo w grupie kontrolnej, a nie kontynuacja aktywnego leczenia. Z tego powodu w badaniu POLO niedozwolony był mechanizm *cross-over*. EMA zaaprobowała taki projekt badania, w którym komparatorem było placebo.
2. Ponadto, randomizacja do badania POLO była przeprowadzona w momencie, gdy pacjenci z kontrolą choroby nie mogli dłużej tolerować chemioterapii opartej na związkach platyny lub gdy zakończyli 6-miesięczną terapię opartą o związki platyny.
3. Dodatkowo, w momencie rozpoczęcia badania POLO w 2014 roku, dostępne były wyniki badania [48], porównującego efekty kliniczne schematu FOLFIRINOX względem gemcytabiny, w którym rekomendowaną długością leczenia było 6 miesięcy.
4. Jednocześnie, w żadnych ze zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej odnośnie stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu przerzutowego raka trzustki nie sprecyzowano czasu trwania takiego leczenia i nie określono czy chemioterapia ta powinna być stosowana przez określony czas czy do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Z drugiej strony, w innych jednostkach chorobowych, m.in. raku jajnika z mutacją w genach *BRCA*, czas trwania chemioterapii jest określony i nie jest ona kontynuowana do czasu wystąpienia progresji.

Chemioterapia obciążona jest znaczną toksycznością, a w przypadku leczenia o charakterze paliatywnym, jak u chorych z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki, istotną kwestią pozostaje zapewnienie choremu optymalnej jakości życia.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Stąd też kontynuacja chemioterapii u chorych, którzy poddani byli już co najmniej 16-tygodniowemu leczeniu cytotoksycznemu w oparciu o pochodne platyny negatywnie może wpłynąć na tolerancję takiego leczenia, jak i jakość życia warunkowaną stanem zdrowia.

Należy podkreślić, że analitycy Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w opracowaniu w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych olaparybu we wskazaniu: rak trzustki z obecnością mutacji w genie *BRCA2* wskazali na brak alternatywnej aktywnej technologii zarejestrowanej we wnioskowanych wskazaniu, niemniej za komparator dodatkowy zdecydowali się uznać rukaparyb [39].

Rukaparyb nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu raka trzustki [19], jak również nie jest refundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu [4] i jako taki nie powinien stanowić odpowiedniego komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Podsumowując, **odpowiednim komparatorem do porównania efektów klinicznych olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w analizowanym wskazaniu w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, będzie placebo/ obserwacja wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC).**

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia podtrzymującego przerzutowego raka trzustki, punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR);
 - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*; DCR);
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
 - czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (PFS2);
 - czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to discontinuation of treatment*; TDT);
 - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
 - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST);
- zmiana jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL) oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - zdarzeń/ działań niepożądanych o ciężkim nasileniu (≥ 3 stopnia);
 - ciężkich [ang. *serious*] zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - trwałego przerwania leczenia/ rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w sprawie finansowania ze środków publicznych interwencji wnioskowanej – olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u 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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana oraz inne preparaty stosowane w analizowanej populacji, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (maj 2021 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Olaparyb (Lynparza®) - interwencja wnioskowana (leczenie raka trzustki)	Brak opinii [3].	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 254/2020 z dnia 5 października 2020 roku [37]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza® (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i>.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p><u>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</u></p> <p>Przedstawiony do oceny wniosek, zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, dotyczy pacjenta z nieoperacyjnym rakiem gruczolowym trzustki, przerzutami do wątroby i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i>, który był leczony w I linii schematem 12x mFOLFIRINOX (oksaliplatyna 85mg/m² w dniu 1, irynotekan 150 mg/m² w dniu 1, leukoworyna 400 mg/m² w dniu 1 oraz 5-fluorouracyl 2400 mg/m² podawany przez 46 godz. podawane w rytmie co 14 dni). W wyniku leczenia nastąpiła stabilizacja choroby. Brakuje informacji o czasie trwania stabilizacji choroby po zastosowanie pochodnej platyny.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna i praktyczna</u></p> <p>Do opracowania włączono badanie randomizowane POLO (Golan 2019, Hammel 2019), będące badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego wskazania (porównujące olaparyb z placebo).</p> <p>W badaniu POLO, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) była istotnie dłuższa w grupie przyjmującej olaparyb, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej: 7,4 vs 3,8 m-ca, jak i subpopulacji ze stabilizacją choroby (SD) po pierwszej linii leczenia: HR=0,50 (0,29; 0,87) oraz subpopulacji z mutacją <i>BRCA1</i>: HR=0,40 (0,20; 0,85). W subpopulacji z mutacją <i>BRCA2</i> zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano też istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym.</p> <p><u>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</u></p> <p>Według ChPL, produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu, w pierwszej linii związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni. W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym leku Lynparza®, poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu</p>	<p><u>Opinia nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i>, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [3]</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i>, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Lynparza® (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i>, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe nie dostarczają jednoznacznych argumentów za finansowaniem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza® (olaparib), we wskazaniu:</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>oceniającego. EMA, w swoim raporcie oceniającym (EMA Lynparza 2020) stwierdziła, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lynparza® we wskazaniu rejestracyjnym jest pozytywny. Powyższa ocena została oparta na wynikach badania klinicznego POLO, w którym wykazano statystycznie istotny wzrost mediany PFS o 3,6 miesiący, korzyść kliniczna została poparta pozytywnym trendem parametru PFS2. Wyniki OS wykazały niewielką, nieistotną statystycznie różnicę na korzyść olaparybu. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa, można stwierdzić, że korzyści przewyższają ryzyko. Przedstawiona w raporcie EMA ocena, w świetle analizy wyników leczenia olaparybem subpopulacji pacjentów z mutacją w genie <i>BRCA2</i>, u których nie stwierdzono wzrostu mediany PFS, budzi szereg wątpliwości. W ocenie Rady, korzyści z zastosowania produktu leczniczego Lynparza u pacjenta z rakiem trzustki z mutacją <i>BRCA2</i>, nie przewyższają ryzyka stosowania.</p> <p><u>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</u></p> <p>Z uwagi na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p> <p><u>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:</u></p> <p>Odnalezione wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia, stosowanych po terapii FOLFIRINOX, czyli w sytuacji klinicznej, która dotyczy ocenianego wniosku. W przypadku populacji z obecnością mutacji <i>BRCA2</i>, wytyczne ESMO 2015 sugerują jednak możliwość zastosowania, w ramach badań klinicznych, inhibitorów PARP. W wersji wytycznych ESMO 2018 wskazuje się, że olaparyb jest inhibitorem PARP, używanym już w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów, szczególnie z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>. Dodatkowo zawarta jest informacja, że trwają obecnie badania nad zastosowaniem olaparybu u pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami, z mutacjami <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> (odnoszą się do publikacji Golan 2017). W wytycznych ESMO dla pacjentów wskazuje się również rukaparyb, który nie jest zarejestrowany w leczeniu raka trzustki.</p> <p>Wobec powyższych informacji, stwierdzono brak alternatywnej aktywnej technologii zarejestrowanej we wnioskowanych wskazaniu, tj. w raku trzustki z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i>. Jako komparator dodatkowy, zdecydowano się jednak uznać inny inhibitor PARP – rukaparyb (produkt leczniczy Rubraca®).</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza® (olaparib), we wskazaniu: rak</p>	<p>rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i> i w związku z tym istnieją wątpliwości, że korzyści z zastosowania produktu przewyższają ryzyko stosowania ww. technologii.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i> jest brak jednoznacznych dowodów naukowych dotyczących skuteczności.	

6.2. DYSKUSJA Z ARGUMENTAMI ZAWARTYMI W DOKUMENTACH OPUBLIKOWANYCH PRZEZ AOTMiT W SPRAWIE OCENY WNIOSKU O RDTL

Dokument AOTMiT Nr: OT.422.114.2020 [39], str.12; Opinia AOTMiT nr 124/2020 [37], str. 1, 5:
„Zgodnie z wynikami badania POLO w subpopulacji z mutacją BRCA2, a zatem zgodnej z wnioskowaną, zaobserwowane różnice mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (mediana OS wyniosła 18,9 mies. w grupie olaparybu vs 18,1 mies. w grupie PLC), a dane dotyczące OS były dostępne tylko dla populacji ogólnej”.

1. Należy podkreślić, że wielkość próby dla badania POLO została zaprojektowana tak, aby wykryć 3,4-miesięczną korzyść w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS – pierwszorzędowy punkt końcowy) dla olaparybu względem placebo w oparciu o współczynnik ryzyka wynoszący 0,54 w całej populacji ITT. Założono uzyskanie wyniku klinicznego w wielkości 4-miesięcznej mediany PFS u pacjentów otrzymujących placebo. Na podstawie stosunku 3:2 (olaparyb:placebo) w trakcie randomizacji, **wielkość próby wymagana do wykrycia różnicy w PFS (zakładając 80% mocy i 2,5% jednostronną alfa) **wyniosła około 145 pacjentów, a analiza PFS została zaplanowana po osiągnięciu około 87 zdarzeń** (wystąpienie progresji lub zgonu) w populacji ITT.**

Do badania POLO zrandomizowano łącznie 154 pacjentów, a analizę parametru PFS przeprowadzono po wystąpieniu 104 zdarzeń (progresji lub zgonu). **Populacja w podgrupie chorych z mutacją w genie BRCA2 obejmowała 104 pacjentów, a liczba zdarzeń dla przeprowadzenia analizy pierwotnej w tej podgrupie wyniosła 70.**

Badanie o akronimie POLO nie miało zatem mocy statystycznej do wskazania różnic między podgrupami. Co więcej - nie była zaplanowana żadna analiza w podgrupach wyodrębnionych na podstawie biomarkera *BRCAm*. Randomizacja w badaniu POLO nie była także stratyfikowana pod względem obecności mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*.

Należy podkreślić, że analizy czasu przeżycia wolnego od progresji w określonych podgrupach nie wykazały różnic w korzyściach ze stosowania olaparybu, w tym między podgrupą pacjentów, którzy odpowiedzieli na wcześniejszą chemioterapię związaną z płatyną, a tymi chorymi, którzy osiągnęli chorobę stabilną.

2. W momencie przeprowadzenia analizy pierwotnej dane dla przeżycia całkowitego nie były niedojrzałe. Z kolei, analiza parametru OS w podgrupie chorych z mutacją w genie *BRCA2* nie została zaplanowana i nie będzie przeprowadzona ze względu na niedostatecznie liczną subpopulację. Ostateczna analiza czasu przeżycia całkowitego została zaplanowana po wystąpieniu 106 zgonów, jednocześnie w ramach pierwotnej analizy przeprowadzono ocenę czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji lub zgonu (PFS2).

3. W kolejnym punkcie czasowym odcięcia danych (ang. *data cutoff*: 21 lipiec 2021 r.) nie wykryto istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego, **ponieważ moc statystyczna badania POLO oraz wielkość uwzględnionej populacji nie była wystarczająca**. Badanie mogące oszacować różnice w przeżyciu całkowitym u chorych z dziedzicznymi mutacjami w *BRCA* wymagałoby poddaniu skryningowi powyżej **30 000 pacjentów** i zrandomizowania 2200 chorych, aby wykryć 3-miesięczne wydłużenie przeżycia (w badaniu POLO przez okres 4 lat i w 119 ośrodkach klinicznych skryningowi poddano 3315 pacjentów, a randomizacji – 154). Biorąc pod uwagę relatywnie rzadkie występowanie raka trzustki z mutacjami w *BRCA1/2*, przeprowadzenie takiego badania jest mało prawdopodobne i w takiej sytuacji w celu oceny skuteczności terapii powinno porównywać się odsetki przeżyć w określonych miesiącach (w przypadku stosowania olaparybu były one znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej) niż poddawać ocenie istotności statystycznej parametr HR dla OS, który z założenia nie mógł wskazać, na istnienie różnic istotnych statystycznie.
4. Dodatkowo, na wyniki przeżycia całkowitego raportowane w badaniu POLO wpływ miały kolejne terapie zastosowane po wystąpieniu progresji u chorych; 15% pacjentów z grupy kontrolnej, po wystąpieniu progresji, otrzymało lek z grupy inhibitorów PARP poza badaniem POLO.
5. Co istotne, w badaniu POLO przeprowadzono **liczne analizy wrażliwości dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był PFS, w celu oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych**. Wyniki dla wszystkich wcześniej zaplanowanych analiz wrażliwości dla przeżycia wolnego od progresji ocenianego przez badacza, były spójne z wynikami analizy pierwotnej.
Analiza regresji Cox wykazała, że na efekt leczenia nie wpłynęła nierównowaga czynników wyjściowych między grupami badanymi.

Dokument AOTMiT Nr: OT.422.114.2020 [39], str.13; Opinia AOTMiT nr 124/2020 [37], str. 1, 5:

„Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą olaparyb a grupą przyjmującą placebo w jakości życia pacjentów wg skali EORTC QLQ-C30 dla ogólnego poczucia zdrowia. Osiągnięto różnicę istotną statystycznie wyłącznie w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego. W obu ww. aspektach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie do trwałego istotnego klinicznie pogorszenia”.

1. W badaniu POLO porównywano aktywne leczenie z brakiem leczenia w grupie pacjentów już intensywnie przeleczonych, bowiem poddanych minimum 16-tygodniowej chemioterapii opartej na związkach platyny, zatem obserwowany brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy

grupami świadczy o braku pogorszenia ogólnego poczucia zdrowia w przypadku podjęcia aktywnego leczenia, wymagającego stosowania się do zaleceń terapeutycznych i mogącego potencjalnie wiązać się z ryzykiem zdarzeń niepożądanych. Wynik ten przemawia na korzyść stosowania olaparybu, ponieważ jego skuteczność przewyższa potencjalną toksyczność mogącą pogarszać ogólne poczucie stanu zdrowia pacjentów.

Opinia AOTMiT nr 124/2020 [37], str. 2:

„Mając na uwadze powyższe, dostępne dowody naukowe nie dostarczają jednoznacznych argumentów za finansowaniem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb), we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2 i w związku z tym istnieją wątpliwości, że korzyści z zastosowania produktu przewyższają ryzyka stosowania ww. technologii”.

1. Badanie o akronimie POLO to pierwsze badanie fazy III, w którym oceniano efekty stosowania inhibitora PARP - olaparybu u chorych na raka trzustki z dziedzicznymi mutacjami w genach *BRCA*. Badanie to prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny. Wyniki badania POLO były podstawą rejestracji olaparybu przez Komisję Europejską (2020 r.) oraz agencję FDA (2019 r.) do stosowania w leczeniu podtrzymującym u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki i aktualnie preparat ten **jest jedynym inhibitorem enzymów PARP zarejestrowanym w tym wskazaniu.**

2. Europejska agencja EMA w momencie rejestracji leku uznała, iż „stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lynparza we wskazaniu rejestracyjnym jest pozytywny” [44].

3. Na stosowanie olaparybu jako preferowane w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki z mutacjami w genach *BRCA1/2* wskazują również wytyczne NCCN [47].

4. Korzyści kliniczne z zastosowania olaparybu w omawianym wskazaniu względem ryzyka zostały dobrze udokumentowane w badaniu klinicznym III fazy, w którym uzyskano następujące wyniki:

- W badaniu POLO osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę **czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)** według BICR **ze zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 51% w porównaniu z placebo** (HR=0,49; 95% CI: 0,33; 0,73; p=0,0004).
- Stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji o 3 miesiące, tj. prawie dwukrotnie w porównaniu do placebo. Mediana PFS w grupie leczonej olaparybem wynosiła 6,7 miesiąca w porównaniu z 3,7 miesiąca w grupie kontrolnej.
- Statystycznie istotna poprawa PFS u chorych poddanych terapii olaparybem przełożyła się na ponad 2-krotnie większy odsetek pacjentów wolnych od progresji w 6., jak i 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 53,0% vs 23,0%; 22,1% vs 9,6%),

a także ponad 4-krotnie większy odsetek pacjentów wolnych od progresji po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, co oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera (23,1% vs 5,4%).

- Istotnym parametrem ocenianym w badaniu POLO był czas przeżycia do drugiej progresji – PFS2;
 - ✓ Celem analizy PFS2 było wykazanie, że leczenie podtrzymujące za pomocą olaparybu nie zmniejsza korzyści wynikających z późniejszej terapii.
 - ✓ W badaniu raportowano, że stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem aż o 7,6 miesiąca mediany czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu w porównaniu do placebo (16,9 vs 9,3 miesięcy; HR=0,66; 95% CI: 0,43; 1,02; p=0,0613).
 - ✓ Agencja EMA zaleca, aby w badaniach onkologicznych uwzględniać punkt końcowy w postaci PFS2 w celu dostarczenia dowodów potwierdzających wartość leku, w sytuacji gdy dostarczenie pozytywnych danych dla przeżyć całkowitych (OS) może nie być możliwe. Ponadto, zgodnie z wytycznymi EMA, analiza PFS2 może pomóc w identyfikacji możliwych negatywnych skutków dla terapii następnej linii oraz ocenić tolerancję i toksyczność w całej sekwencji leczenia, w tym terapii podtrzymującej.

5. Na podstawie wyników badania POLO należy wnioskować, że olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były łatwe do przewidzenia i nie kumulowały się. Pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich nasilenie;
- ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych;
- zdarzeń/ działań niepożądanych będących przyczyną przerwania leczenia i wycofania z badania.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



6.3. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych, takich jak:

- australijska agencja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- kanadyjska *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);
- brytyjska *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- szkocka *Scottish Medicines Consortium* (SMC);
- walijska *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG);
- irlandzka *National Centre for Pharmaco-economics* (NCPE);
- francuska *Haute Autorité de Santé* (HAS) ;
- niemiecka *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-Ba) oraz *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG)

pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej – olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (maj 2021 rok).

Agencja	Substancja czynna interwencji wnioskowanej	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Olaparyb [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [29].	-
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Olaparyb [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [30].	-
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Olaparyb [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [63]. NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania i współfinansowania ze środków publicznych w ramach NHS olaparybu w leczeniu podtrzymującym u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i mutacją <i>BRCA</i> po chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny.	Grudzień 2021
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Olaparyb [interwencja wnioskowana]	Negatywna rekomendacja [64]. SMC nie rekomenduje finansowania olaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z mutacjami germinacyjnymi <i>BRCA1/2</i> z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, u których nie doszło do progresji choroby po co najmniej 16 tygodniach leczenia platyną w schemacie	Październik 2021

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Agencja	Substancja czynna interwencji wnioskowana	Decyzja	Rok wydania decyzji
		chemioterapii pierwszego rzutu z uwagi na to, że podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wniosku dotyczącego tego produktu w danym wskazaniu.	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Olaparyb [interwencja wnioskowana]	Negatywna rekomendacja [65]. Olaparyb nie może być zatwierdzony do użytku w ramach NHS Wales w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z germinalną mutacją BRCA1/2 z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, u których nie nastąpiła progresja po co najmniej 16 tygodniach leczenia związkami platyny w ramach schematu chemioterapii pierwszego rzutu z uwagi na brak zgłoszenia leku do oceny od posiadacza pozwolenia do obrotu.	Marzec 2021
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Olaparyb [interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [34].	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Olaparyb [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych olaparybu (Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z mutacją w genie <i>BRCA1/2</i> , bez oznak progresji po co najmniej 16 tygodniach chemioterapii I linii opartej na związkach platyny, którzy nie kwalifikują się do kontynuacji takiej chemioterapii [35].	Grudzień 2020
Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba)	Olaparyb [interwencja wnioskowana]	Negatywna rekomendacja [66] G-Ba nie rekomenduje finansowania olaparybu jako terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z mutacjami w linii zarodkowej BRCA1/2 z przerzutami gruczolakoraka trzustki po co najmniej 16 tygodniach chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny z uwagi na brak udowodnienia dodatkowej korzyści leku w danym wskazaniu.	Czerwiec 2021
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)		Negatywna rekomendacja Agencja IQWiG nie rekomenduje stosowania olaparybu u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i mutacją w <i>BRCA1/BRCA2</i> w ramach leczenia podtrzymującego po chemioterapii opartej na związkach platyny ze względu na brak korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego [46].	Marzec 2021

Do chwili obecnej (kwiecień 2022 rok), jedynie francuska agencja HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie finansowania olaparybu ze środków publicznych w leczeniu gruczolakoraka trzustki. Agencja HAS rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z mutacją w genie *BRCA1/2*, bez oznak progresji po co najmniej 16 tygodniach chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny, którzy nie kwalifikują się do kontynuacji chemioterapii zawierającej pochodne platyny [35].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Na stronie brytyjskiej agencji NICE [63] odnaleziono informację, że agencja nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania i współfinansowania ze środków publicznych w ramach NHS olaparybu w danym wskazaniu.

Szkocka agencja SMC [64] i walijska AWMSG [65] wydały negatywne rekomendacje odnośnie finansowania olaparybu w analizowanym wskazaniu powołując się na brak złożenia wniosku o ocenę technologii przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku.

Na stronie niemieckiej agencji G-Ba [36] odnaleziono negatywną rekomendację odnośnie finansowania olaparybu jako terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z mutacjami w linii zarodkowej BRCA1/2 z przerzutami gruczolakoraka trzustki po co najmniej 16 tygodniach chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny z uwagi na brak udowodnienia dodatkowej korzyści leku w danym wskazaniu. Niemieckie IQWiG wydało negatywną rekomendację w oparciu o brak korzyści w zakresie przeżycia całkowitego [46].

Agencje *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [29], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [30] oraz *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) [34] nie wydały rekomendacji w zakresie refundacji olaparybu, co prawdopodobnie wynika z niedawnej rejestracji ocenianej interwencji w tym wskazaniu przez europejską agencję EMA (w lipcu 2020 r.) oraz amerykańską FDA (w grudniu 2019 r.).

Większość zidentyfikowanych rekomendacji dotyczyła zasadności stosowania i finansowania ze środków publicznych olaparybu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, raka piersi, a w przypadku kanadyjskiej agencji także raka prostaty.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (maj 2021).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (maj 2021).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 roku. (maj 2021).
- [5] Charakterystyka Produktu leczniczego Lynparza®.
- [6] https://www.onkonet.pl/dp_npp_raktrzustki.php (maj 2021).
- [7] www.onkologia.org.pl (maj 2021).
- [8] <https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/specjalne/171902,rak-trzustki-wyzwania-i-perspektywy> (maj 2021).
- [9] United European Gastroenterology. Pancreatic Cancer Across Europe. 2017 (Biuletyn).
- [10] Rogowska A. Gruczolakorak trzustki. *Postępy Nauk Medycznych* 2/2009: 123-130.
- [11] Hidalgo M. Rak trzustki. *N Engl J Med* 2010, 362: 1605-1617.
- [12] Moffat GT, O'Reilly EM. The Role of PARP Inhibitors in Germline *BRCA*-Associated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2020;18(3):168-179.
- [13] Lampe P, Grabarczyk A, Kuśnierz K. Teoria a realia diagnostyki raka trzustki. *Postępy Nauk Medycznych* 2015; t. XXVIII, nr 8B.
- [14] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol.* 2019;10(1):10-27.
- [15] Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, i wsp. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020; 38(27): 3217-3230.
- [16] Ducreux M, Cuhna A, Caramella C, i wsp. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v56–v68, 2015.
- [17] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. ver.2.2021.
- [18] Hammel P, Vitellius C, Boisteau E, i wsp. Maintenance therapies in metastatic pancreatic cancer: present and future with a focus on PARP inhibitors. *Ther Adv Med Oncol* 2020, Vol. 12: 1–9.
- [19] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rubraca®.
- [20] Carrato A, Falcone A, Ducreux M, i wsp. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46(3): 201–211.
- [21] Bauer M, Bright E, MacDonald J, i wsp. Quality of Life in Patients With Pancreatic Cancer and Their Caregivers. A Systematic Review. *Pancreas* 2018;47: 368–375.
- [22] Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; <https://ptok.pl/> (luty 2021). Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego.
- [23] Gobbi PG, Bergonzi M, Cornelli M, i wsp. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(2): 186-190.
- [24] Polska Unia Onkologii; <http://www.puo.pl/> (maj 2021).
- [25] NICE Guidelines [NG85]. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. Published date: 07 February 2018.
- [26] <https://www.cancer.gov/types/pancreatic/hp/pancreatic-treatment-pdq> (maj 2021).

- [27] Golan T, Hammel P, Reni M, i wsp. Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4): 317–327.
- [28] Hammel P, i wsp. Health-related quality of life in patients with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. *Annals of Oncology* 30 (2019): 1959 - 1968.
- [29] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <http://www.health.gov.au/> (kwiecień 2022).
- [30] CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <http://www.cadth.ca/en> (kwiecień 2022).
- [31] NICE; The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (kwiecień 2022).
- [32] SMC; Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (kwiecień 2022).
- [33] AWMSG; All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (kwiecień 2022).
- [34] NCPE; National Centre for Pharmacoeconomics; <http://www.ncpe.ie/> (kwiecień 2022).
- [35] HAS; Haute Autorité de Santé; <https://www.has-sante.fr/portail/>. Commission de la Transparence, Synthèse d’Avis 16 Decembre 2020. Olaparib LYNPARZA (100 mg, 150 mg) (kwiecień 2022).
- [36] G-Ba; Gemeinsamer Bundesausschuss; <https://www.g-ba.de/> [<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/580/>] (maj 2021).
- [37] AOTMiT. Opinia nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.
- [38] The Global Cancer Observatory. October 2020.
- [39] AOTMiT. Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie *BRCA2*. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.114.2020. 30.09.2020 r.
- [40] Winter K, Talar-Wojnarowska R, Dąbrowski A, i wsp. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club. *Gastroenterology Rev* 2019; 14 (1): 1-18.
- [41] Hawksworth G, Hales J, Fransico Martinez F, i wsp. Pancreatic cancer trends in Europe: epidemiology and risk factors. *Medical Studies* 2019; 35 (2): 164-171.
- [42] Wong W, Raufi AG, Safyan RA, i wsp. *BRCA* Mutations in Pancreas Cancer: Spectrum, Current Management, Challenges and Future Prospects. *Cancer Management and Research* 2020;12 2731-2742.
- [43] <https://www.esmo.org/content/download/6625/115171/1/EN-Pancreatic-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>.
- [44] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- [45] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/118/AWA/118_AWA_OT_4351_40_Abraxane_rak_trzustki_2015.10.23.pdf.
- [46] <https://www.iqwig.de/projekte/a20-115.html> (maj 2021).
- [47] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(4):439–457.
- [48] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, i wsp. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
- [49] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, i wsp. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703.
- [50] Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, i wsp. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2014;105:1321-6.
- [51] Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, i wsp. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 2015;15:8-18.
- [52] Howlander N, Noone AM, Krapcho M, i wsp. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.

- [53] Popa E, Rabinovich E, Sohal D, i wsp. Analysis of outcomes in metastatic pancreatic cancer: Real-world experience in academic cancer centers. *J Clin Oncol* 2017;35:458-.
- [54] Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, i wsp. The incidence of pancreatic cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2012;107:2005-9.
- [55] Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, i wsp. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in *BRCA* mutation carriers. *Br J Cancer* 2014;111:1132-8.
- [56] Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, i wsp. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287-306.
- [57] <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1182021dsoz,7380.htm> (lipiec 2021).
- [58] Golan T, Hammel P, Reni M, i wsp. Final overall survival results from the phase 3 POLO trial: maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2021.
- [59] Kindler HL, Yoo HK, McGuinness D, i wsp. POLO Study: TWIST and Q-TWIST analysis. <https://www.astrazenecaoncology.com/2021/esmo-wgi/> (lipiec 2021).
- [60] Analiza wpływu na budżet (BIA). Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.
- [61] Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, Pazo-Cid R, Vera R, Carrato A, Feliu J. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):988-1000. doi: 10.1007/s12094-021-02573-1. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33660222; PMCID: PMC8058005.
- [62] Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, Kitano M, Uesaka K, Ito Y, Furuse J, Hanada K, Okazaki K; Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of the Japan Pancreas Society. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis. *Pancreas*. 2020 Mar;49(3):326-335. doi: 10.1097/MPA.0000000000001513. PMID: 32132516; PMCID: PMC7077959.
- [63] NICE olaparyb <https://www.nice.org.uk/guidance/ta750/resources/olaparib-for-maintenance-treatment-of-brca-mutationpositive-metastatic-pancreatic-cancer-after-platinum-based-chemotherapy-terminated-appraisal-pdf-82611368719045>
- [64] SMC olaparyb <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6434/olaprib-lynparza-non-sub-final-october-2021-for-website.pdf>
- [65] AWMSG olaparyb <https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-olaparib-lynparza-3262/>
- [66] G-Ba olaparyb https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-580/2021-06-03_Geltende-Fassung_Olaparib_D-581.pdf
- [67] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bannoun J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25.

8. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia olaparybem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę nowego Programu Zdrowotnego Narodowego funduszu Zdrowia „LECZENIE PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI W GENACH <i>BRCA 1/2</i> (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9).....	18
Tabela 2. Zespoły genetyczne predysponujące do powstania raka trzustki [7], [8], [10].	25
Tabela 3. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego trzustki (C25) w Polsce, w latach 2000-2017, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów; łączna liczba dla obu płci oraz współczynniki surowe dla zachorowań i zgonów u mężczyzn i kobiet [7].....	30
Tabela 4. Mediana opóźnienia diagnostyki i mediana przeżycia u pacjentów z występującym jednym objawem [13].....	36
Tabela 5. Klasyfikacja TNM raka trzustki (8. edycja UICC) [6].	36
Tabela 6. Stopień zaawansowania raka trzustki (8. edycja UICC) [6].	37
Tabela 7. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka trzustki [22].	42
Tabela 8. Zestawienie polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia zaawansowanego raka trzustki (maj 2021).	46
Tabela 9. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka trzustki (ICD-10: C25), z podziałem na kategorię dostępności [4].....	61
Tabela 10. Oceniana interwencja wnioskowana oraz inne preparaty stosowane w analizowanej populacji, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (maj 2021 rok).	80
Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (maj 2021 rok).....	87
Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane).	94

Spis schematów

Schemat 1. Standaryzowany dla wieku (<i>age-standardized rates</i> – ASRs) współczynnik zapadalności na raka trzustki dla obydwu płci (w przeliczeniu na 100 000 osób) w 2018 roku [14].	27
Schemat 2. Standaryzowany dla wieku (<i>age-standardized rates</i> – ASRs) współczynnik śmiertelności z powodu raka trzustki dla obydwu płci (w przeliczeniu na 100 000 osób) w 2018 roku [14].	28
Schemat 3. Oszacowana liczba zgonów na raka trzustki w Unii Europejskiej do 2035 roku [9].....	29
Schemat 4. Odsetek zgonów na poszczególne nowotwory złośliwe u mężczyzn i u kobiet w Polsce w 2017 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [7].	30

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



9. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej – produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane).

Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XX46
Postać farmaceutyczna	Lynparza® 100 mg tabletki powlekane (100 mg olaparybu) - owalna, dwuwypukła tabletkę w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie. Lynparza® 150 mg tabletki powlekane (150 mg olaparybu) - owalna, dwuwypukła tabletkę w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.
Mechanizm działania	<p style="text-align: center;"><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i>, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach <i>in vitro</i> oraz wzrost guzów <i>in vivo</i>, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.</p> <p>Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. <i>base excision repair</i>, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair</i>, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak <i>BRCA1</i> lub <i>2</i>, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. <i>non-homologous end joining</i>, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących podatność na choroby nowotworowe w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.</p> <p>W modelach <i>in vivo</i> z dysfunkcją genu <i>BRCA1/2</i>, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Diagnostyka mutacji <i>BRCA1/2</i></u></p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	
	<p>W różnych badaniach klinicznych z udziałem olaparybu diagnostyka mutacji w obrębie genów <i>BRCA1/2</i>, wykonywana była lokalnie lub centralnie. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach <i>BRCA1/2</i> klasyfikowano jako mutacje upośledzające funkcję białka/prawdopodobnie upośledzające funkcję białka lub mutacje patogenne/prawdopodobnie patogenne. Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem walidowanego testu.</p>
Wskazania do stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Gruczolakorak trzustki</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak piersi</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak jajnika</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg. klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p>Produkt Lynparza® w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg. klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination deficiency</i>, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu. <p style="text-align: center;"><u>Rak gruczołu krokowego</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniejszej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie produktem Lynparza® powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p style="text-align: center;">Diagnostyka mutacji <i>BRCA1/2</i> <i>Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w przerzutowym gruczolakoraku trzustki z mutacją gBRCA:</i></p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	
	<p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza® w terapii podtrzymującej w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka trzustki konieczne jest potwierdzenie występowania patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej dziedzicznej mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> (<i>gBRCA1/2</i>). Status mutacji <i>gBRCA1/2</i> powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów <i>BRCA1/2</i> z tkanki guza w przypadku raka trzustki nie są obecnie dostępne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza® wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.</p> <p style="text-align: center;"><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p><i>Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w przerzutowym gruczolakoraku trzustki z mutacją gBRCA:</i> Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pominięcie dawki leku</u></p> <p>Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza®, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych</u></p> <p>Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku. Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletki 150 mg i jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).</p> <p style="text-align: center;"><u>Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 100mg (jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 150mg (jedna tabletki 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg).</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p style="text-align: center;"><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza® to 200mg (dwie tabletki po 100mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400mg). Produkt leczniczy Lynparza® może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny \leq 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza® może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	
	<p>Produkt leczniczy Lynparza® może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Alub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.</p> <p style="text-align: center;"><i>Pacjenci rasy niekawkaskiej</i></p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną.</p> <p style="text-align: center;"><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza® u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Lynparza® tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza® można przyjmować niezależnie od posiłków.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Toksyczność hematologiczna</u></p> <p>U pacjentek leczonych produktem Lynparza® zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem Lynparza® do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza® należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza®, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa</u></p> <p>Częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentek otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła <1,5%, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentek, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >2 lat; dane dotyczące dłuższej ekspozycji są ograniczone. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjentki otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentek otrzymywało także inne leki uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (gBRCA1/2). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza®, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza® i wdrożenie u pacjentki odpowiedniego leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zapalenie płuc</u></p> <p>Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentek leczonych produktem Lynparza® w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjentki podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza® należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza® i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	
	<p style="text-align: center;"><u>Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u kobiet</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza® oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym i rozważyć regularne ich wykonywanie podczas leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza®, przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®, chyba że wybraną metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość od kontaktów seksualnych. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Antykoncepcja u mężczyzn</u></p> <p>Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do nasienia. Pacjenci muszą używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®. Partnerki pacjentów muszą również stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, jeśli są zdolne do zajścia w ciążę. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia oraz przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lynparza®.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ciąża i karmienie piersią</u></p> <p>W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza® nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.</p> <p>Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza® jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt Lynparza® ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Lynparza® może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub zawroty głowy. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p style="text-align: center;"><u>Interakcje</u></p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza® jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjentka już przyjmująca produkt Lynparza® wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza® może być znacznie zmniejszona.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p style="text-align: center;"><u>Interakcje farmakodynamiczne</u></p> <p>Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza® do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.</p> <p>Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza® oraz ściśle monitorować pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Interakcje farmakokinetyczne</u></p> <p style="text-align: center;"><i>Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb</i></p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	
	<p>Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C_{max} olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza® leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza® silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas leczenia produktem Lynparza® nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.</p> <p>W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C_{max} olaparybu o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziele dziurawca) z produktem Lynparza®, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza®. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza® z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane.</p> <p style="text-align: center;"><u>Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze</u></p> <p>Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach <i>in vitro</i> i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach <i>in vivo</i>. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusu, takrolimusu oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 i 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych i białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> olaparyb hamuje aktywność nośnika odkomórkowego P-gp (IC₅₀ = 76 μM), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego. W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem</u></p> <p>Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszał ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznanne. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.</p>
Działania niepożądane	<u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	
	<p>Ze stosowaniem produktu Lynparza® w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, wymioty, niedokrwistość, biegunka, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zaburzenia smaku, neutropenia, kaszel, duszność, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia, małopłytkowość i ból w nadbrzuszu.</p> <p>Działania niepożądane stopnia ≥ 3, występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (6%), uczucie zmęczenia/astenię (6%), leukopenię (3%), małopłytkowość (3%) i wymioty (2%).</p> <p>Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (14,9%), wymioty (7,2%), nudności (6,5%), uczucie zmęczenia/astenia (6,2%) i neutropenia (6,2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,2%), nudności (0,7%), małopłytkowość (0,6%) oraz wymioty (0,6%).</p> <p style="text-align: center;">Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [5] jak również zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/959/002 EU/1/14/959/003 EU/1/14/959/004 EU/1/14/959/005
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.12.2014 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 24.09.2020.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



10. ANEKS

10.1. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	██████████
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	21.02.2021

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rodz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególnie populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.5.

<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5., 2.9.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.10.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Częściowo, rozdz. 2.5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Częściowo, rozdz. 2.10., 2.11.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6, 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy. Analiza dotyczy określonego wskazania.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Brak dokładnych danych.
2.3. Interwencja	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8., 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Brak wytycznych w tym zakresie.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	j.w. (zgodnie z zaleceniami w ChPL)
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.11., 2.6.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych; • analizę rynku sprzedaży leków; • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi; • rejestry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za</i>	Nie dotyczy.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



<i>najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.