

**Nab-paklitaxel (Abraxane®)
w leczeniu
zaawansowanego raka trzustki**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
czerwiec 2015

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- [REDACTED]: przeprowadzenie obliczeń, opracowanie raportu, formułowanie wniosków, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- [REDACTED]: określenie składowych kosztów w warunkach polskich, opracowanie danych kosztowych, przeprowadzenie obliczeń, opracowanie raportu, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- [REDACTED]: weryfikacja poprawności, opracowanie raportu, formułowanie wniosków;
- [REDACTED]: opracowanie raportu;
- [REDACTED]: weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Celgene Sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 74
02-954 Warszawa
tel.: (22) 550 37 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

Celgene Sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 74
02-954 Warszawa
tel.: (22) 550 37 00

Cytowanie: [REDACTED]. Nab-paklitaxel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza ekonomiczna. Warszawa, czerwiec 2015.

Spis treści

Streszczenie	9
Słowa kluczowe	13
Skróty i akronimy.....	15
1 Wprowadzenie.....	17
1.1 Tło kliniczne.....	17
1.2 Cel pracy	17
1.3 Populacja docelowa.....	19
1.4 Interwencja	19
1.5 Komparatory.....	20
2 Metody.....	22
2.1 Strategia analityczna.....	22
2.2 Perspektywa	22
2.3 Horyzont czasowy.....	23
2.4 Technika analityczna	23
2.5 Parametry analizy	24
2.6 Model – porównanie nab-P/G vs G.....	24
2.6.1 Struktura modelu.....	24
2.6.2 Leczenie	26
2.6.3 Parametry kliniczne	27
2.6.3.1 Przeżycie całkowite.....	29
2.6.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby	31
2.6.3.3 Czas trwania leczenia	33
2.6.3.4 Zdarzenia niepożądane.....	36
2.6.4 Parametry kosztowe	38
2.6.4.1 Koszty jednostkowe leków I i II linii leczenia zaawansowanego raka trzustki... 40	
2.6.4.1.1 Dawkowanie leków.....	40
2.6.4.1.2 Koszty zakupu leków stosowanych w ramach terapii I i II linii.....	43
2.6.4.2 Koszty podania chemioterapii	47
2.6.4.3 Koszty monitorowania.....	49
2.6.4.4 Koszty opieki u schyłku życia.....	52

2.6.4.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	53
2.6.4.6	Podsumowanie struktury kosztów.....	55
2.6.5	Jakość życia.....	57
2.6.5.1	Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.....	58
2.6.5.2	Utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	60
2.7	Dyskontowanie	63
2.8	Walidacja modelu.....	63
2.8.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	63
2.8.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki.....	67
2.9	Analiza wrażliwości	68
2.9.1	Jednokierunkowe analizy wrażliwości.....	69
2.9.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	78
3	Wyniki analizy kosztów-efektywności.....	79
3.1	Analiza ██████████	80
3.1.1	Perspektywa NFZ.....	80
3.1.2	Perspektywa łączna	82
3.2	Analiza ██████████	84
3.2.1	Perspektywa NFZ.....	84
3.2.2	Perspektywa łączna	87
3.3	Deterministyczne analizy wrażliwości.....	89
3.3.1	Analiza ██████████	89
3.3.1.1	Perspektywa NFZ.....	91
3.3.1.2	Perspektywa łączna.....	94
3.3.2	Analiza ██████████	97
3.3.2.1	Perspektywa NFZ.....	99
3.3.2.2	Perspektywa łączna.....	102
3.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	105
3.4.1	Analiza ██████████	105
3.4.2	Analiza ██████████	107
3.5	Analiza progowa	110

3.5.1	Analiza ██████████	110
3.5.1.1	Perspektywa NFZ	110
3.5.1.2	Perspektywa łączna	110
3.5.2	Analiza ██████████	111
3.5.2.1	Perspektywa NFZ	111
3.5.2.2	Perspektywa łączna	111
3.5.3	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	111
3.5.3.1	Analiza ██████████	111
3.5.3.1.1	Perspektywa NFZ	111
3.5.3.1.2	Perspektywa łączna	112
3.5.3.2	Analiza ██████████	113
3.5.3.2.1	Perspektywa NFZ	113
3.5.3.2.2	Perspektywa łączna	114
4	Ograniczenia	116
5	Dyskusja	119
6	Wyniki końcowe	123
7	Podsumowanie	125
8	Aneks	127
8.1	Uzasadnienie wyboru krzywej przeżycia całkowitego	127
8.2	Uzasadnienie wyboru krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby	130
8.3	Uzasadnienie wyboru krzywej czasu trwania leczenia	133
8.4	Zużycie zasobów przyjęte w oparciu o badanie ankietowe i oszacowane koszty 137	
8.5	Koszty radioterapii	149
8.6	Przegląd systematyczny badań użyteczności	152
8.6.1	Przegląd pierwotny BresMed	152
8.6.1.1	Strategia wyszukiwania publikacji	152
8.6.1.2	Wyniki wyszukiwania publikacji	155
8.6.2	Aktualizacja przeglądu pierwotnego BresMed	157
8.6.2.1	Strategia wyszukiwania publikacji	157
8.6.2.2	Wyniki wyszukiwania publikacji	161
8.7	Przegląd dowodów ekonomicznych	163

8.7.1.1	Strategia wyszukiwania publikacji	163
8.7.1.2	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	166
8.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	169
Spis tabel		173
Spis rycin		176
Piśmiennictwo		178

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Wnioskowane jest finansowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych chorych w ramach dedykowanego programu lekowego.

Ze względu na częściowy brak refundacji (brak refundacji dla erlotynibu i kapecytabiny w analizowanym wskazaniu) i ograniczone stosowanie chemioterapii skojarzonej zawierającej gemcytabinę, można przyjąć, że nie będzie ona stanowić alternatywy dla nab-paklitakselu. Tym samym, oceniana interwencja nie będzie zastępować leczenia skojarzonego opartego o gemcytabinę, a więc leczenie skojarzone (tzw. „duplety”) nie stanowią komparatora dla nab-paklitakselu. Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na znacznie większą częstość stosowania gemcytabiny w monoterapii niż pozostałych schematów leczenia w warunkach polskich, jako podstawowy komparator dla nab-paklitakselu przyjęto monoterapię gemcytabiną.

Strategia analityczna

W analizie klinicznej wykazano wyższą skuteczność nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii - w randomizowanym badaniu klinicznym mediana przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 8,5 i 6,7 miesięcy; w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną obserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu (o 28%) oraz istotnie statystycznie większe odsetki chorych przeżywających odpowiednio 12 miesiące (35% vs 22%) i 24 miesiące (9% vs 4%) niż w grupie gemcytabiny w monoterapii. Podobnie, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny niezależnej oraz według oceny badacza wynosiła odpowiednio 5,5 i 5,3 miesięcy w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną oraz 3,7 i 3,5 miesięcy w grupie gemcytabiny - w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ryzyko progresji lub zgonu było o odpowiednio 31% i 39% niższe niż w grupie gemcytabiny w monoterapii. W związku z powyższym, przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności.

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez producenta leku opracowany przez firmę BresMed. Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych leków zostały przyjęte na podstawie badania MPACT. Model został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności stosowanych terapii w leczeniu I linii dorosłych chorych z przerzutowym gruczolakiem trzustki.

Struktura i parametry analizy

Kluczowe dane kliniczne użyte w modelu pochodzą z badania MPACT, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas trwania leczenia dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i dla gemcytabiny w monoterapii, a także ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem każdej z opcji terapeutycznych.

Przyjęto dawkowanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i z badaniem klinicznym. W analizie podstawowej powierzchnię ciała przyjęto na poziomie 1,7 m². Wartość testowano w ramach analizy wrażliwości.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem trzustki wykorzystane w scenariuszu podstawowym określono na podstawie wyników ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej ([redacted]).

Miarą kosztów był koszt opieki zdrowotnej specyficzny dla polskiego systemu ochrony zdrowia z uwzględnieniem obwieszczenia MZ określającego warunki refundacji leków obowiązujące od 1 maja 2015 r. Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach: [redacted]

Wnioskowana cena brutto opakowania zawierającego 100 mg nab-paklitakselu [redacted] [redacted] (dane Wnioskodawcy), co odpowiada kosztowi [redacted] za mg leku z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

[redacted]

W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej Narodowego Funduszu Zdrowia i chorego.

Miarą skuteczności były lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz dodatkowo lata życia (LYG). Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów efektywności i kosztów użyteczności, odpowiednio ICER i ICUR.

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności (perspektywa NFZ, ██████████):

- Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na uzyskanie dodatkowych 0,198 lat życia w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii.
- Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na uzyskanie dodatkowych 0,156 lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii.
- Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy związane ze stosowaniem leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną w porównaniu ze stosowaniem gemcytabiny w monoterapii wyniosły ██████████.
- Koszt dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████, a koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na ██████████.
- Osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z ██████████.
- Wyniki z perspektywy łącznej NFZ i chorego są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (perspektywa NFZ, ██████████):

- Wszystkie wygenerowane inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności mieszczą się ██████████.
- Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności nab-paklitakselu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągane ██████████.

Deterministyczna analiza wrażliwości (perspektywa NFZ, ██████████):

- Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała względną stabilność wyników.
- Największy wpływ na współczynniki kosztów-użyteczności miała zmiana wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, założenie przyjmowania przez chorych 100% rekomendowanych dawek (brak zmniejszania dawki) nab-paklitakselu i gemcytabiny, założenie przyjęcia wszystkich dawek (brak pominięcia dawki) oraz zwiększenie średniej powierzchni ciała.
 - Przyjęcie średniej powierzchni ciała na poziomie 1,87 m² powoduje zwiększenie współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności o ██████████.

- Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]
- Wyniki z perspektywy łącznej NFZ i chorego są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

Wnioski

Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną przynosi korzyści choremu w postaci wydłużenia życia. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest [REDACTED]

Próg opłacalności terapii zgodnie z informacją Agencji Oceny Technologii Medycznych wynosi w Polsce 119 577 PLN/QALY. Próg opłacalności wg *National Institute for Health and Care Excellence*, przy którym istnieje największe prawdopodobieństwo pozytywnej decyzji agencji jest na poziomie ok. 30 tys. GBP/QALY. Zgodnie z podejściem *National Institute for Health and Care Excellence* odnośnie terapii końca życia (ang. *end-of-life treatment*) decyzje dotyczące takich leków powinny opierać się o wyższe inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności (ok. 50 tys. GBP/QALY). [REDACTED]

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia wpisuje się w 2. cel strategiczny Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015, tj. zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych oraz w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”, niemniej terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

Słowa kluczowe

nab-paklitaxel, rak trzustki, analiza ekonomiczna

Skróty i akronimy

5-FU	fluorouracyl
95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayes Information Criterion</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
G	gemcytabina
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
nab-P	nab-paklitaksel (Abraxane®, Celgene)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PD	progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>)
PFD	choroba bez progresji (ang. <i>progression-free disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
RTG	rentgenografia
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
■	■
TK	tomografia komputerowa
ToT	czas leczenia (ang. <i>time of treatment</i>)

USG	ultrasonografia
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Wprowadzenie

1.1 Tło kliniczne

Rak trzustki (łac. *carcinoma pancreatis*, ang. *pancreatic cancer*) jest nowotworem o wysokiej złośliwości, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem się do węzłów chłonnych i wątroby. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. Rokowanie zależy przede wszystkim od możliwości doszczętnej operacji guza. Jest ona możliwa zaledwie u 10-20% chorych. Około 80% operowanych chorych umiera w ciągu 1-2 lat, a 5 lat przeżywa 10-20%.¹

Rak trzustki cechuje się najgorszym wskaźnikiem przeżywalności ze wszystkich nowotworów żołądkowo-jelitowych i najniższym pięcioletnim przeżyciem spośród raków: płuc, piersi, okrężnicy, żołądka i gruczołu krokowego. Przyjmuje się, że mniej niż 20% chorych nie przeżywa roku od rozpoznania raka trzustki. Złe wyniki leczenia raka trzustki są spowodowane skąpymi objawami we wczesnym okresie choroby i chociaż dysponujemy coraz nowszymi metodami diagnostycznymi, wczesna wykrywalność nowotworu jest niska.²

Nab-paklitaksel (Abraxane®) w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych. W Analizie klinicznej (████████████████████, *Nab-paklitaksel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza kliniczna. Warszawa, czerwiec 2015*) wykazano, że leczenie skojarzone nab-paklitaksem i gemcytabiną charakteryzuje się większą skutecznością niż monoterapia gemcytabiną zarówno w kontekście przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i odpowiedzi na leczenie.

Nab-paklitaksel został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network*. Zgodnie z treścią wytycznych nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną może być stosowany u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności. Oprócz leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki leczenie skojarzone gemcytabiną i nab-paklitaksem może być stosowane u chorych z lokalnie zaawansowanym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności. Rekomendacje dla leczenia skojarzonego gemcytabiną i nab-paklitaksem w tej populacji chorych są oparte na ekstrapolacji wyników randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z przerzutowym rakiem trzustki.³

1.2 Cel pracy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego

gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Wnioskowane jest finansowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w ramach dedykowanego programu lekowego.

Ze względu na częściowy brak refundacji chemioterapii skojarzonej zawierającej gemcytabinę (brak refundacji erlotynibu i kapecytabiny w analizowanym wskazaniu) i ograniczone jej stosowanie ([REDACTED] wg eksperta klinicznego [REDACTED]), można przyjąć, że potencjalne inne komparatory nie będą stanowić alternatywy dla nab-paklitakselu. Oceniana interwencja nie będzie zastępować leczenia skojarzonego zawierającego gemcytabinę, a więc nie stanowi ono komparatora dla nab-paklitakselu. Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na znacznie większą częstość stosowania gemcytabiny w monoterapii niż pozostałych schematów leczenia w warunkach Polskich, jako podstawowy komparator dla nab-paklitakselu przyjęto monoterapię gemcytabiną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] *Nab-paklitaxel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2015*).

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny ekonomicznej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania leku poprzez utworzenie dedykowanego programu lekowego.

Problem decyzyjny, zdefiniowany w schemacie PICO[†] przedstawiono w poniższej tabeli.

[†] PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja	dorośli chorzy z przerzutowym gruczolakiem trzustki
interwencja (I)	nab-paklitaksel (Abraxane®, Celgene) w połączeniu z gemcytabiną
komparator (C)	gemcytabina w monoterapii
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; • połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego;
horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, czas trwania leczenia i ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie badania MPACT; koszty: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne ustalone na podstawie wyników ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej;
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY); • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

LYG – zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*).

1.3 Populacja docelowa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych.⁴

Populację docelową dla analizowanych opcji terapeutycznych stanowią zatem dorośli chorzy z przerzutowym gruczolakiem trzustki nieleczeni wcześniej chemioterapią.

1.4 Interwencja

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Poza tym, paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.

Nab-paklitaksel zawiera nanocząsteczki wielkości około 130 nm zbudowane z albuminy surowicy ludzkiej i paklitakselu, w których paklitaksel występuje w postaci niekryształicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów albuminy z paklitaksem

wielkości 10 nm. Albumina jest znanym czynnikiem ułatwiającym śródbłonkową, kaweolarną transcytozę składników osocza. Badania *in vitro* wykazały, że obecność albuminy w nab-paklitakselu usprawnia transport paklitakselu przez komórki śródbłonka. Podejrzewa się, że usprawniony kaweolarny transport przez błony komórkowe odbywa się za pośrednictwem receptora albuminy gp-60 oraz, że w okolicy guza następuje zwiększone gromadzenie się paklitakselu dzięki białku SPARC (ang. *secreted protein acidic rich in cysteine*), które wiąże się z albuminą.⁴

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.

W powyższym wskazaniu lek został zarejestrowany na podstawie wyników badania randomizowanego III fazy - MPACT,⁵ które wykazały, że leczenie skojarzone nab-paklitakselem i gemcytabiną charakteryzuje się większą skutecznością niż monoterapia gemcytabiną zarówno w kontekście przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i odpowiedzi na leczenie.

1.5 Komparatory

Zgodnie rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: analiza powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologią opcjonalną stanowi procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Refundowaną technologią opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.⁶

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;

- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”⁷

Według wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2014 roku w leczeniu raka trzustki w ramach chemioterapii można stosować:

- gemcytabinę;
- fluorouracyl z folinianem wapniowym;
- gemcytabinę z erlotynibem;
- schemat FOLFIRINOX,
- oksaliplatinę z fluorouracylem.⁸

Obecnie spośród wymienionych leków w Polsce w analizowanym wskazaniu obok gemcytabiny refundowane są: cisplatylna, fluorouracyl i oksaliplatinę.⁹

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ze względu na częściowy brak refundacji (brak refundacji dla erlotynibu i kapecytabiny w analizowanym wskazaniu) i ograniczone stosowanie chemioterapii skojarzonej zawierającej gemcytabinę, można przyjąć, że nie będzie ona stanowić alternatywy dla nab-paklitakselu. Tym samym, oceniana interwencja nie będzie zastępować leczenia skojarzonego opartego o gemcytabinę, a więc leczenie skojarzone (tzw., „duplety”) nie stanowią komparatora dla nab-paklitakselu.

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na znacznie większą częstość stosowania gemcytabiny w monoterapii niż pozostałych schematów leczenia w warunkach polskich, jako podstawowy komparator dla nab-paklitakselu przyjęto monoterapię gemcytabiną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDAKTOWANE] Nab-paklitaxel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, czerwiec 2015).

2 Metody

2.1 Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego dla porównania leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną ze stosowaniem gemcytabiny w monoterapii wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę opracowany przez firmę BresMed.

Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych leków zostały przyjęte na podstawie badania MPACT.⁵

Model został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej. Koszty jednostkowe do zużytych zasobów przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (koszty zabiegów, procedur, hospitalizacji, wizyt, monitorowania w ramach programu lekowego), wykaz leków refundowanych na maj-czerwiec 2015 r. (koszty leków refundowanych) oraz Indeks Leków Medycyny Praktycznej (koszty leków nierefundowanych). W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto wyceny punktowe zgodnie z informatorem o umowach NFZ (patrz rozdział 2.6.4).

Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) i dodatkowo kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) stosowanych terapii (nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną, gemcytabina w monoterapii) w leczeniu I linii dorosłych chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki.

2.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)⁷ oraz Rozporządzeniem MZ ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych⁶ „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.”

Z tego względu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia

(NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych (ok. 75% przypadków raka trzustki rozpoznaje się u chorych po 65 r.ż.)¹⁰ i specyfikę schorzenia.

2.3 Horyzont czasowy

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

Z powodu złego rokowania i dużej umieralności chorych z rakiem trzustki, a także biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzi do modelu w wieku ok. 63 lat (zgodnie z medianą wieku w badaniu MPACT),⁵ uznano 10-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu).

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Ze względu na niepewny charakter parametru w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną długość horyzontu czasowego odpowiadającą długości obserwacji chorych w badaniu MPACT (3 lata).

2.4 Technika analityczna

Ocena ekonomiczna składała się z dwóch typów analiz: kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) i kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA). W CUA wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). W CEA wyniki mierzono w zyskanych latach życia (LYG). Wyniki CUA i CEA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów efektywności i kosztów użyteczności, odpowiednio ICER i ICUR.

Wybór techniki analitycznej wynika z faktu, iż w randomizowanym badaniu klinicznym (badanie MPACT),⁵ w którym oceniano skuteczność leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do leczenia gemcytabiną w monoterapii w populacji chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, zaobserwowano istotne statystycznie różnice ryzyka wystąpienia ocenianych punktów końcowych w analizie efektywności klinicznej.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości oceniającą niepewność

oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało generalnie od warunków rzeczywistej praktyki.

2.5 Parametry analizy

Kluczowe dane kliniczne użyte w modelu pochodzą z badania MPACT.⁵ Dane te obejmują przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas trwania leczenia dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i dla gemcytabiny w monoterapii, a także ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem każdej z opcji terapeutycznych.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem trzustki wykorzystane w scenariuszu podstawowym określono na podstawie wyników ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]).

Koszty leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki w Polsce przedstawiono szczegółowo w osobnym dokumencie (szczegółowe zużycie zasobów ze względu na złożoną formę oceny zestawiono w formacie arkusza kalkulacyjnego Excel) - [REDACTED] [REDACTED] *Badanie ankietowe. Zużycie zasobów medycznych w leczeniu I linii chorych na raka trzustki z przerzutami. Warszawa, czerwiec 2015.*

Pomijalnie małe rozbieżności w wielkości parametrów między dokumentem, a modelem w arkuszu kalkulacyjnym Excel mogą wynikać z zaokrążeń przyjętych w niniejszym dokumencie.

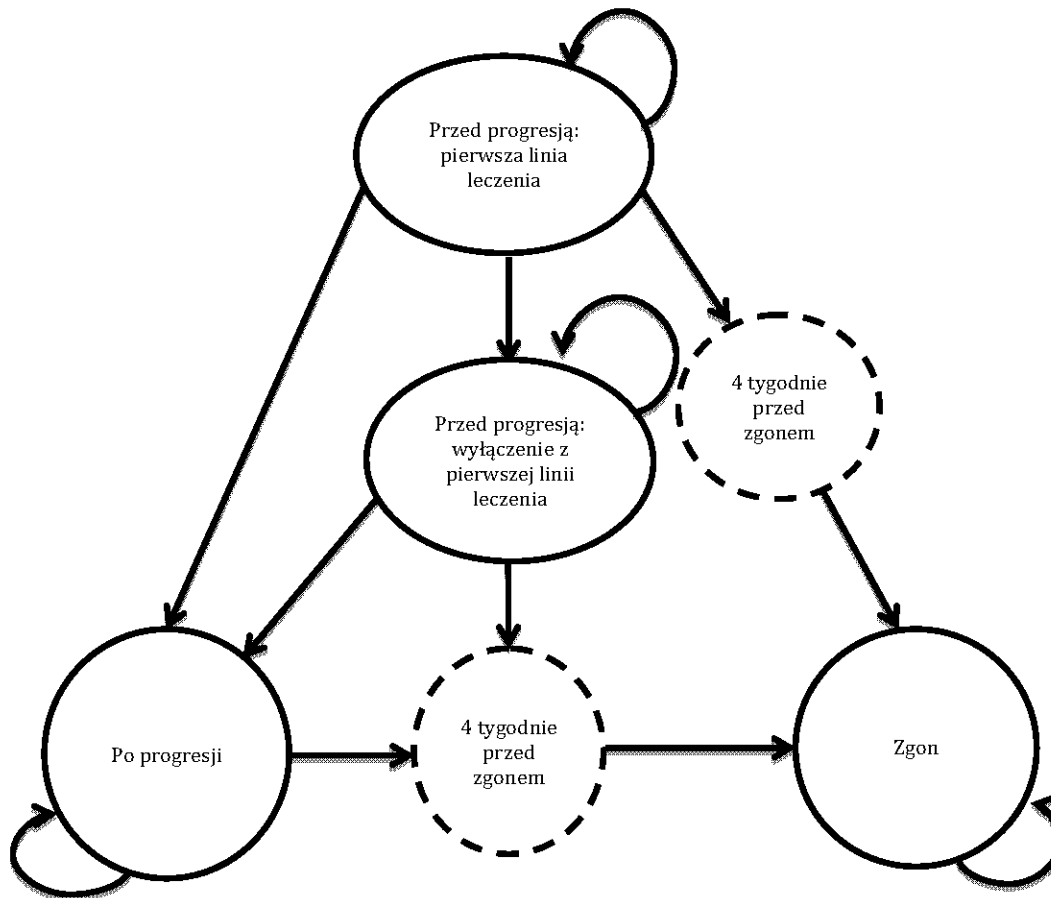
2.6 Model – porównanie nab-P/G vs G

2.6.1 Struktura modelu

W modelu wykorzystano modelowanie w oparciu o metodę pola pod krzywą do oszacowania procesu przechodzenia między zdefiniowanymi stanami zdrowia od rozpoczęcia leczenia do zgonu. Pacjenci są włączani do modelu na etapie „Przed progresją: leczenie pierwszej linii” i pozostają w nim przez czas trwania pierwszego cyklu, czyli tydzień.

Schemat struktury modelu przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 1. Schemat struktury modelu.



Zastosowany model składa się z 4 stanów zdrowotnych związanych z odpowiednimi kosztami i wynikami zdrowotnymi (tj. określoną użytecznością stanu zdrowia):

- przed progresją (tj. chorzy, u których nie wystąpiła progresja choroby),
- po progresji (tj. chorzy, u których wystąpiła progresja choroby),
- zgon (tj. stan pochłaniający).

Istnieje dodatkowy, niezdefiniowany klinicznie, podstawowy stan modelu: „Przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia”.

Stany „Przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia” i „4 tygodnie przed zgonem” włączono do modelu w celu poprawienia dokładności oszacowania łącznych kosztów w modelu.

Stan „Przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia” jest niezbędny do dokładnego oszacowania kosztów, ze względu na częste wykluczanie chorych z leczenia pierwszej linii przed osiągnięciem progresji choroby ze względu na toksyczość związaną z leczeniem lub inne przyczyny związane ze stanem zdrowia. Gdyby założono, że chorzy otrzymują leczenie do nastąpienia progresji choroby, ilość leków zastosowana w kohorcie w I linii leczenia zostałaby przeszacowana w modelu. Podobna sytuacja ma miejsce około 4 tygodnie przed zgonem, kiedy chorzy potrzebują zazwyczaj jedynie opieki paliatywnej. Model szacuje moment, w którym pacjenci są około 4 tygodni przed

zgonem i przypisuje dodatkowe koszty, aby dokładnie odwzorować wyższe potrzeby chorych związane z opieką zdrowotną końca życia.

Przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu zostały oszacowane w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania MPACT.⁵ Modele przeżycia były dopasowane do danych dotyczących przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i czasu trwania leczenia (ang. *time of treatment*, ToT). Najlepiej dopasowane krzywe zostały uwzględnione w scenariuszu podstawowym. Podejście wykorzystane w procesie wyboru modeli przeżycia dla wszystkich punktów końcowych w scenariuszu podstawowym przedstawiono w rozdziale 2.6.3.

Odsetek chorych w każdym stanie w danym momencie szacowano na podstawie odsetka chorych pomiędzy krzywymi uwzględnionymi w modelu.

Odsetek chorych w stanie zgonu oszacowano w następujący sposób:

$$1 - \% OS$$

Odsetek chorych w stanie „Przed progresją; wyłączenie z I linii leczenia” oszacowano w następujący sposób:

$$\%PFS - \% ToT$$

Odsetek chorych w stanie „Przed progresją; I linia leczenia” przyjęto jako:

$$\%ToT$$

Odsetek chorych w stanie „Po progresji” oszacowano w następujący sposób:

$$\%OS - \% PFS$$

Gdzie:

- %OS oznacza udział pola pod krzywą przeżycia;
- % PFS oznacza udział pola pod krzywą progresji choroby;
- %ToT oznacza udział pola pod krzywą czasu leczenia.

2.6.2 Leczenie

Pacjenci w stanie „przed progresją” mogą być zarówno włączeni do chemioterapii pierwszej linii, jak i z niej wyłączeni (patrz rozdział 2.6.1).

Jako terapie stosowane w I linii uwzględniono:

- monoterapię gemcytabiną,
- nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną.

Zgodnie z założeniami scenariusza podstawowego, po zakończeniu pierwszej linii terapii chorzy są w stanie „Przed progresją; wyłączenie z leczenia”, którego czas trwania stanowi różnicę pól pod krzywymi czasu trwania leczenia i przeżycia bez progresji choroby (%PFS-%ToT). W tym czasie chorzy są monitorowani, ale nie otrzymują

leczenia. Zgodnie z założeniami, po przejściu do stanu „po progresji”, chorzy rozpoczynają drugą linię chemioterapii. Całkowity odsetek chorych rozpoczynających leczenie drugiej linii w ramionach gemcytabiny w monoterapii i nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, odnotowany w badaniu MPACT, wynosi odpowiednio 42% i 38%.

Do modelu włączono 2 najpowszechniejsze terapie II linii odpowiadające warunkom Polskim na podstawie wyników ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej ([REDACTED]).

Chorzy, którzy nie rozpoczną leczenia żadnym z dwóch schematów chemioterapii będą leczeni objawowo (58% chorych leczonych gemcytabiną w monoterapii w I linii i 62% chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną w I linii).

Częstości stosowania poszczególnych schematów w ramach aktywnego leczenia II linii przyjęto zgodnie z opinią polskiego eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej ([REDACTED]).

Tab. 2. Leczenie II linii.

Leczenie II linii	% chorych przechodzących do II linii leczenia	
	G (łącznie= 42%)	nab-P/G (łącznie = 38%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

G – gemcytabina; nab-P – nab-paklitaksel.

2.6.3 Parametry kliniczne

Do oszacowania skuteczności leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną oraz gemcytabiną w monoterapii wykorzystano dane z badania MPACT dla całkowitego okresu obserwacji (z uwzględnieniem II linii leczenia).⁵

Modele przeżycia oszacowano dla 3 punktów końcowych: przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (OFS) i czasu trwania leczenia (ToT)[‡]. Wykorzystanie modeli przeżycia umożliwiło uwzględnienie w modelu kosztów-efektywności wyników, które wystąpiły po zakończeniu badania. Model przeżycia uwzględniony w scenariuszu podstawowym dla wszystkich punktów końcowych wybrano na podstawie następujących kryteriów:

[‡] czas trwania leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną lub gemcytabiną w monoterapii.

- dopasowania modelu do obserwowanych danych,
- wiarygodności klinicznej ekstrapolowanych danych w okresie dłuższym niż czas trwania badania.

W celu dokonania systematycznej oceny, które modele przeżycia spełniły powyższe kryteria postępowano zgodnie z algorytmem i rekomendacjami zawartymi w dokumencie *National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit*¹¹ (NICE DSU).

W celu ustalenia, która metoda modelowania przeżycia najlepiej ukazuje trendy w ryzyku podstawowym (tj. ryzyku zgonu wśród pacjentów przyjmujących gemcytabinę), do obserwowanych danych dopasowano 6 modeli parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i gamma). Dopasowanie wszystkich modeli porównywano do obserwowanych danych przy pomocy:

- wykresów skumulowanych ryzyk w postaci logarytmicznej,
- porównania obserwowanych wygładzonych wykresów wartości ryzyka z odpowiednikami parametrycznymi,
- porównania wykresu Kaplana-Meiera dotyczącego przeżycia z odpowiednikami parametrycznymi,
- kryteriów AIC (kryterium informacyjne Akaike, ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (bayesowskie kryterium informacyjne, ang. *Bayes Information Criterion*).

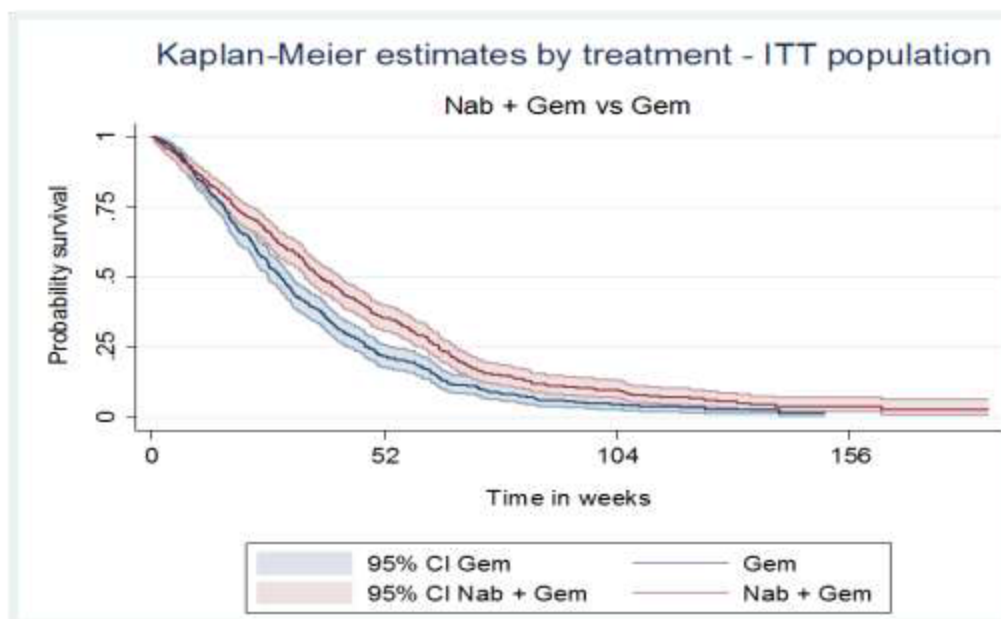
Jeżeli jeden z modeli parametrycznych okazał się nieodpowiedni, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami zawartymi w dokumencie *NICE Decision Support Unit* rozważano wykorzystanie odcinkowego podejścia eksponentyjalnego.¹¹ Jest to elastyczne podejście i umożliwia lepsze zróżnicowanie ryzyka podstawowego, niż standardowe podejścia parametryczne (może także uwzględniać naruszenie założenia proporcjonalności ryzyka).

Odcinkowe podejście eksponentyjalne jest związane z podziałem czasu przeżycia na przedziały czasowe i przyjęciem osobnych stałych wartości ryzyka w każdym z przedziałów (lub stałych wartości ryzyka względnego). Dane dotyczące parametrów OS, PFS, ToT zostały podzielone na kilka przedziałów. W pierwszym korku na 6-miesięczne przedziały czasowe. Stopień dopasowania badano porównując krzywe Kaplana-Meiera z wygenerowanymi krzywymi. W ramach przedziałów 6-miesięcznych, dla których uznano że dopasowanie jest niewystarczające, przyjęto 3 miesięczne okresy. Jako maksymalną liczbę podokresów przyjęto 3 (tj. 2 miesięczne okresy), w celu minimalizacji ryzyka tzw. 'over fitting' wygenerowanych krzywych z krzywymi Kaplana-Meiera (co mogłoby obniżyć wiarygodność długofalowych ekstrapolacji wyników).

2.6.3.1 Przeżycie całkowite

W badaniu MPACT analiza krzywych przeżycia Kaplana-Meiera wykazała, że stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną związane jest z istotną statystycznie poprawą mediany przeżycia całkowitego w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii (mediana OS: 8,7 vs 6,6 miesiąca; HR=0,72 [95%CI: 0,62; 0,825], $p < 0,001$; patrz poniższy rysunek).

Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT w badaniu MPACT.



Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem najbardziej aktualnych danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych, pochodzących z badania MPACT. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

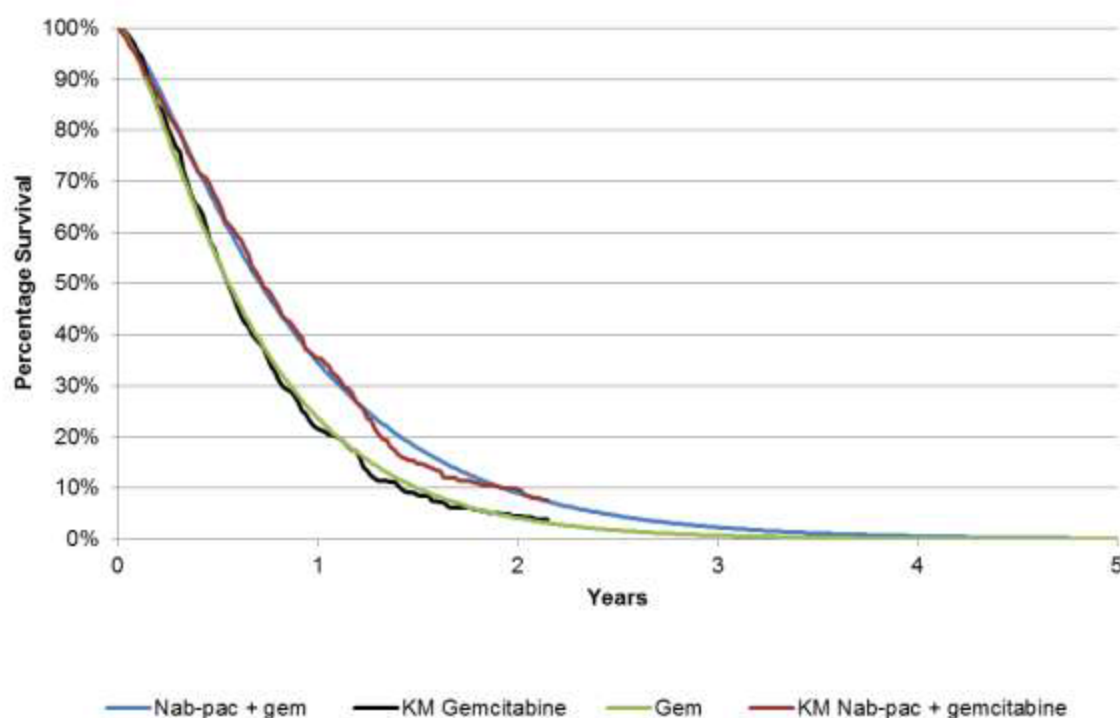
Tab. 3. Dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania MPACT (populacja ITT).

	nab-P/G (N=431)	G (N=430)	HR	p
Zgon, n (%)	380 (88%)	394 (92%)		
Obserwacje ucięte (censored), n (%)	51 (12)	36 (8)		
Mediana (mies.)	8,7	6,6	0,72	< 0,0001
95% CI	(7,89, 9,69)	(6,01, 7,20)	(0,620, 0,825)	
Odsetek chorych przeżywających dany okres czasu, % (95% CI)				
0 mies.	100	100		
3 mies.	83 (79,5, 86,6)	80 (76,4, 84,0)		

	nab-P/G (N=431)	G (N=430)	HR	p
6 mies.	66 (61,8, 70,7)	55 (50,1, 59,6)		
9 mies.	49 (44,0, 53,5)	35 (30,8, 39,9)		
12 mies.	35 (30,7, 39,8)	22 (17,8, 25,7)		
15 mies.	24 (19,4, 27,7)	13 (9,9, 16,6)		
24 mies.	10 (6,4, 12,7)	5 (2,3, 6,8)		
36 mies.	4 (1,5, 6,5)	0		
40 mies.	3 (0,5, 5,5)	0		
42 mies.	3 (0,5, 5,5)	0		

Na poniższym rysunku przedstawiono modelowane przy pomocy niestratyfikowanego rozkładu gamma przeżycie w scenariuszu podstawowym, w porównaniu do krzywej Kaplana-Meiera dotyczącej przeżycia całkowitego. W analizie wrażliwości uwzględniono stratyfikowany model gamma. Uzasadnienie wyboru krzywej przeżycia przedstawiono w aneksie 8.1.

Ryc. 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca OS oraz krzywa OS wykorzystana w scenariuszu podstawowym.



W poniższej tabeli przedstawiono modelowane przeżycie całkowite w porównaniu do obserwowanego przeżycia całkowitego po 1 oraz 3 latach, ponadto zaprezentowano ekstrapolowane szacunki całkowitego przeżycia po 5 latach.

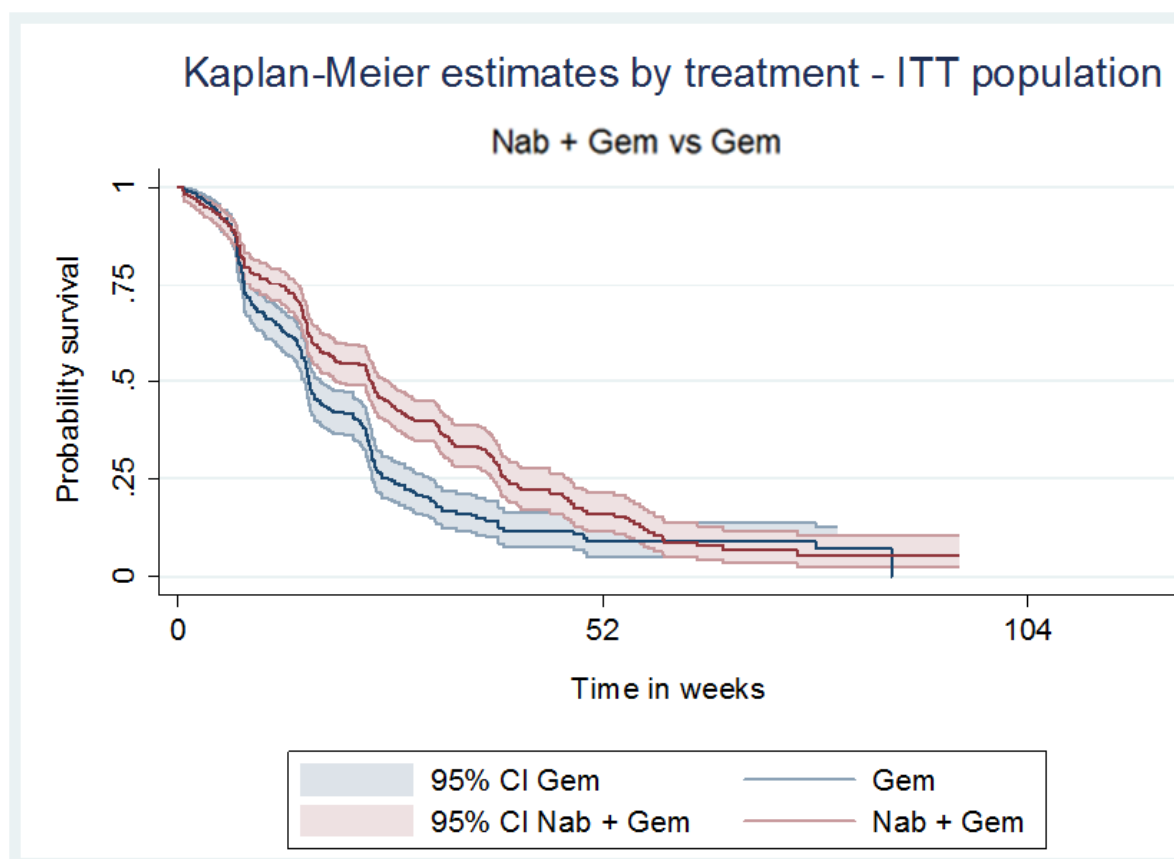
Tab. 4. Obserwowane i modelowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego.

	nab-P/G		G	
	Obserwowane OS	Modelowane OS	Obserwowane OS	Modelowane OS
1 rok	35,29%	33,90%	21,22%	23,10%
3 lata	3,97%	2,28%	na	0,70%
5 lat	na	0,15%	na	0,02%

2.6.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Stosowanie nab-paklitaxelu w skojarzeniu z gemcytabiną było związane z istotną statystycznie poprawą mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii (mediana PFS: 5,4 vs 3,7 miesiąca; HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82], $p < 0,001$; patrz poniższy rysunek]).

Ryc. 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT w badaniu MPACT.



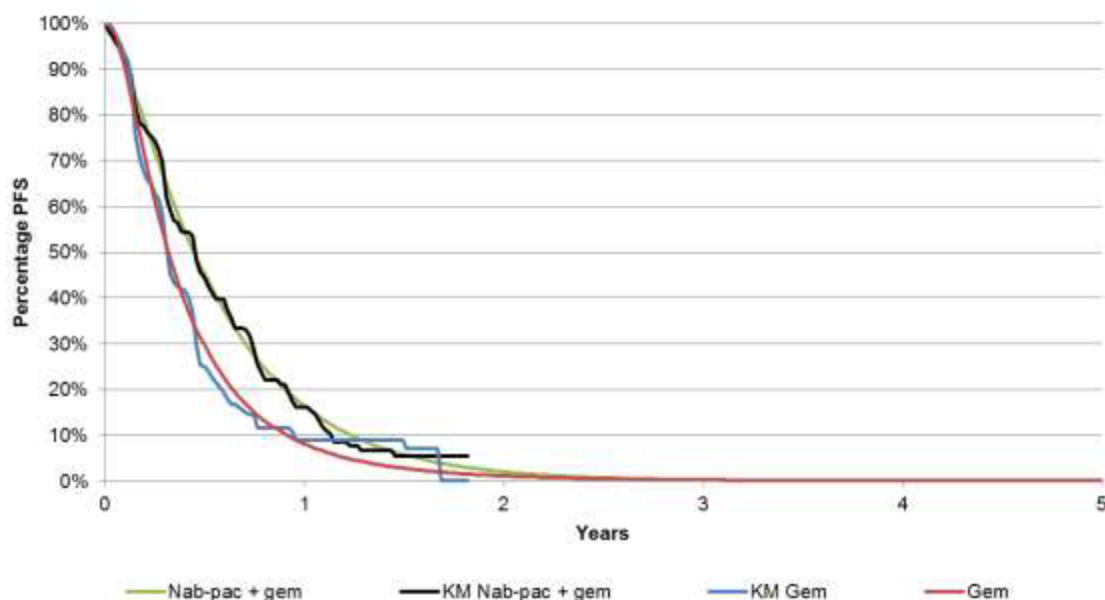
Ze względu na sprzeczność obserwowanych danych z założeniem proporcjonalności ryzyk (względne ryzyko zgonu w dwóch podgrupach jest stałe w czasie), niezbędnym w niestratyfikowanych modelach parametrycznych, oraz lepsze dopasowanie

stratyfikowanych modeli przeżycia gamma w porównaniu do odcinkowego podejścia eksponentyjnego, do modelowania przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie podstawowej wybrano stratyfikowane modele przeżycia gamma. W analizie wrażliwości uwzględniono niestratyfikowany model gamma.

Na poniższym rysunku przedstawiono modelowane przeżycie wolne od progresji choroby w scenariuszu podstawowym w porównaniu z obserwowanym wykresem Kaplana-Meiera. Uzasadnienie wyboru krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby przedstawiono w aneksie 8.2.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie wyników modelowanego i obserwowanego przeżycia wolnego od progresji choroby w horyzoncie rocznym oraz ekstrapolowane szacunki przeżycia wolnego od progresji choroby w horyzoncie 3- i 5-letnim.

Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) vs krzywe PFS wykorzystane w scenariuszu podstawowym.



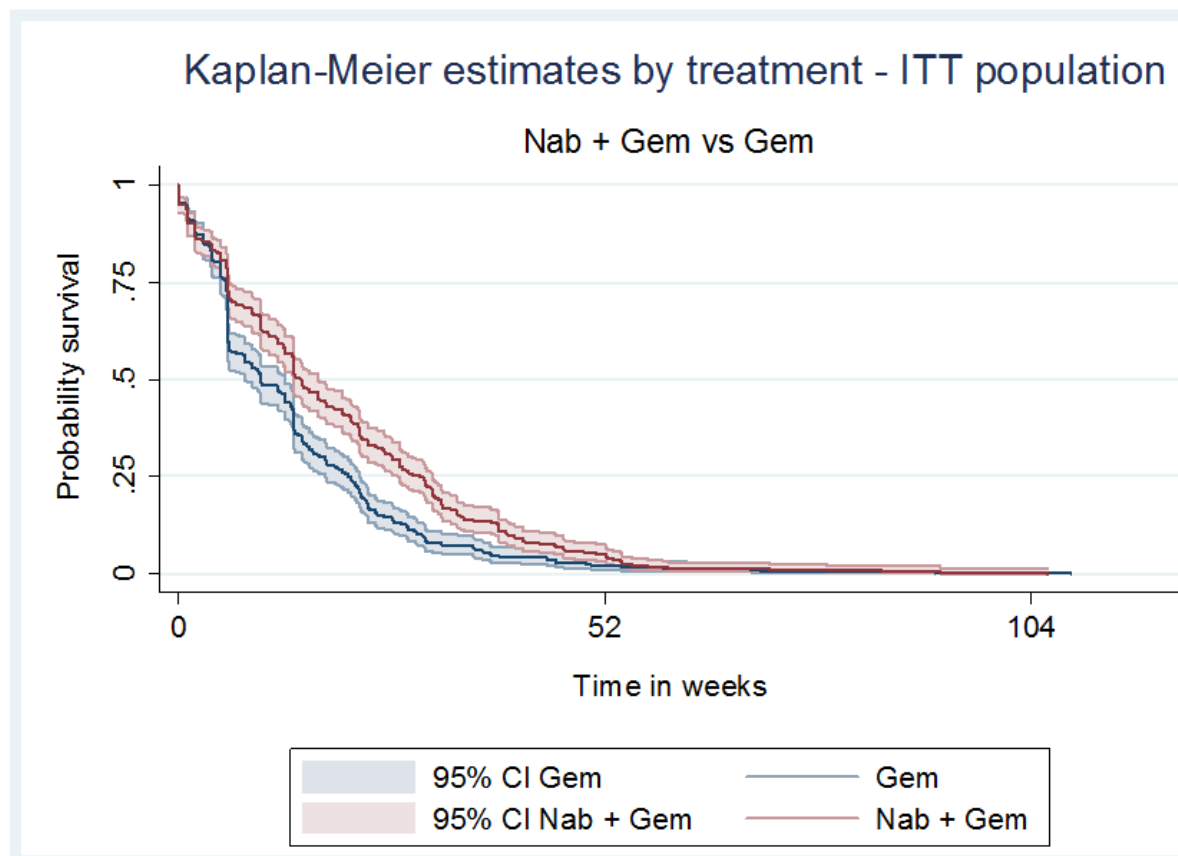
Tab. 5. Obserwowane i modelowane wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby.

	nab-P/G		G	
	Obserwowane PFS	Modelowane PFS	Obserwowane PFS	Modelowane PFS
1 rok	16,03%	15,89%	8,96%	7,83%
2 lata	na	0,42%	na	0,33%
5 lat	na	0,01%	na	0,03%

2.6.3.3 Czas trwania leczenia

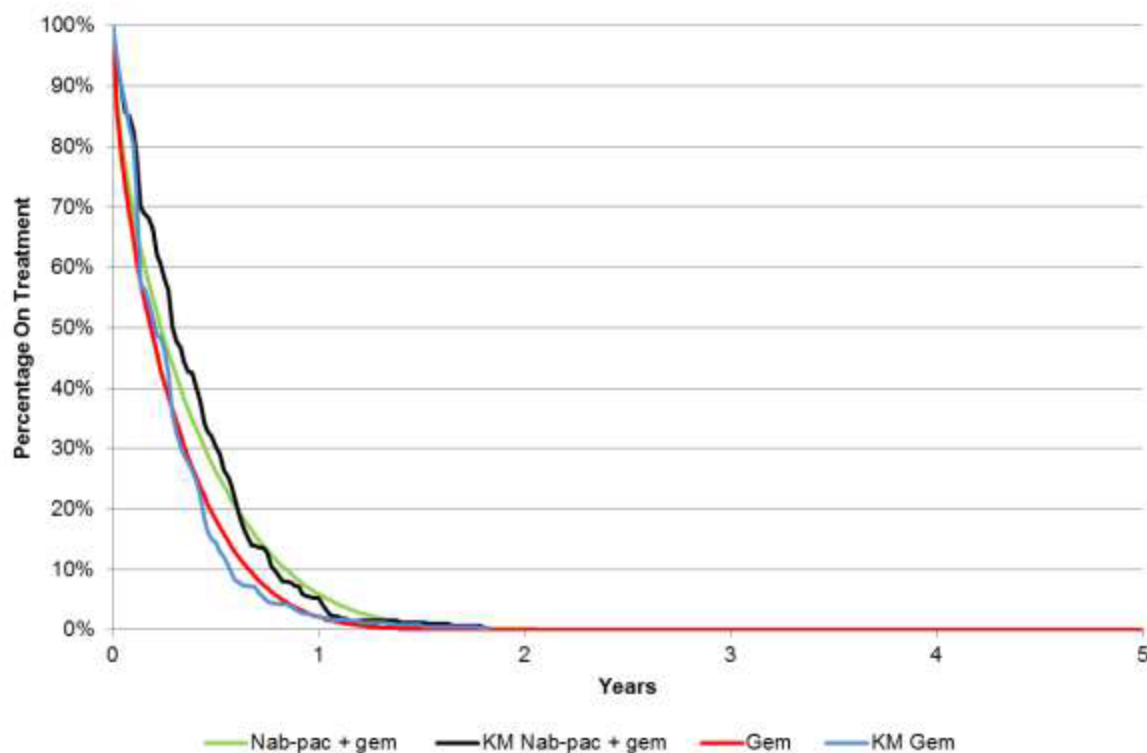
Czas stosowania leczenia w grupie nab-paklitaxelu w skojarzeniu z gemcytabiną był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie gemcytabiny w monoterapii (mediana ToT: 3,4 versus 2,3 miesiąca; HR=0,71 [95%CI: 0,62; 0,81]).

Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia (ToT) w populacji ITT w badaniu MPACT.



Zastosowano to samo podejście dopasowania 3 rodzajów modeli przeżycia, jak dla pozostałych parametrów. Zarówno modele niestratyfikowane, jak i stratyfikowane zapewniały wizualnie dobre dopasowanie do obserwowanych krzywych Kaplana-Meiera. Zarówno dla modeli stratyfikowanych, jak i niestratyfikowanych, rozkład gamma zapewniał najlepsze statystycznie dopasowanie w zakresie kryteriów AIC i BIC (patrz aneks 8.3). Ze względu na brak naruszenia zasad modeli niestratyfikowanych, w scenariuszu podstawowym dla czasu trwania leczenia wykorzystano niestratyfikowany model gamma. W analizie wrażliwości uwzględniono stratyfikowany model gamma.

Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca ToT oraz krzywa ToT wykorzystana w scenariuszu podstawowym



Tab. 6. Obserwowane i modelowane wyniki dotyczące czasu trwania leczenia.

	nab-P/G		G	
	Obserwowane ToT	Modelowane ToT	Obserwowane ToT	Modelowane ToT
1 rok	3,99%	5,54%	1,96%	1,92%
3 lata	na	0,00%	na	0,00%
5 lat	na	0,00%	na	0,00%

Obliczenia są generowane w oparciu o krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby, a w drugiej kolejności o ToT (podobnie obliczenia są generowane w pierwszej kolejności o krzywe przeżycia, a następnie o krzywe przeżycia bez progresji). Co za tym idzie, jeżeli przewidywana przez modelowane krzywe przeżycia liczba pacjentów w stanie przed progresją jest mniejsza niż przewidywana przez modelowane krzywe ToT liczba pacjentów w trakcie leczenia, wtedy maksymalna liczba pacjentów w trakcie leczenia jest oparta na przewidywanej przez krzywe PFS liczbie pacjentów pozostających w stanie choroby bez progresji.

Według ekspertów klinicznych leczenie I linii jest stosowane do progresji choroby. Zakończenie leczenia I linii w przypadku wystąpienia progresji choroby jest zgodne z praktyką kliniczną, a zatem powyższe podejście jest uzasadnione.

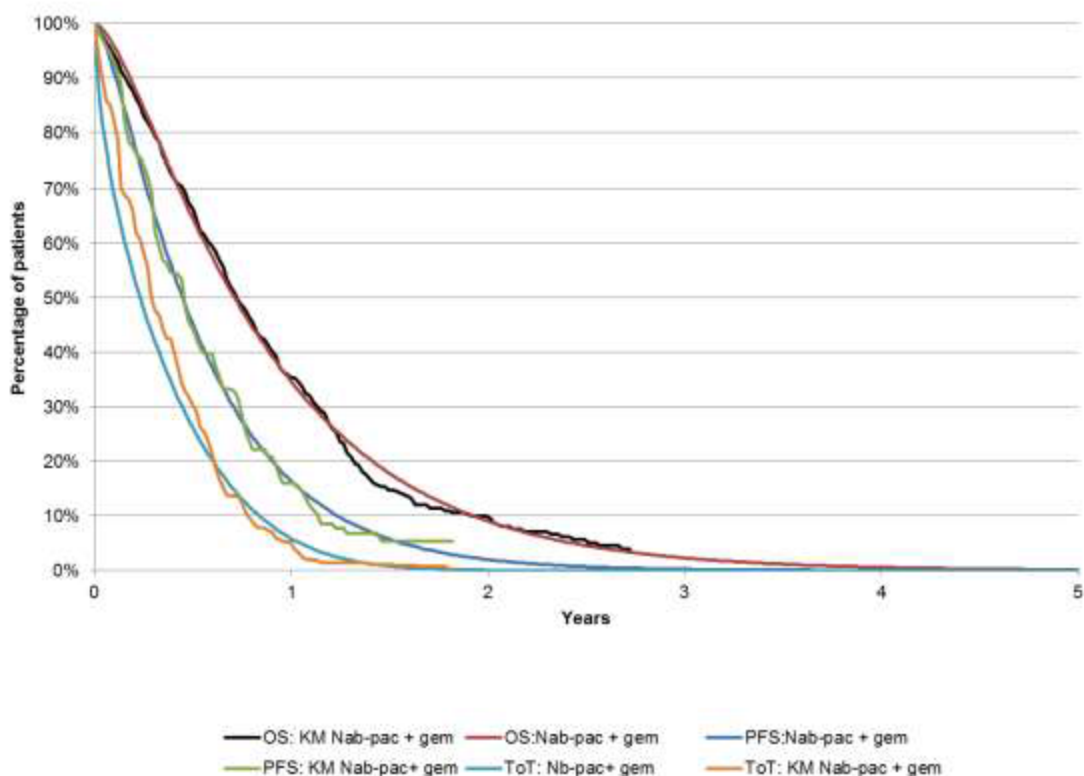
W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące krzywych parametrycznych wykorzystanych w scenariuszu podstawowym.

Tab. 7. Podsumowanie danych dotyczących krzywych parametrycznych wykorzystanych w scenariuszu podstawowym.

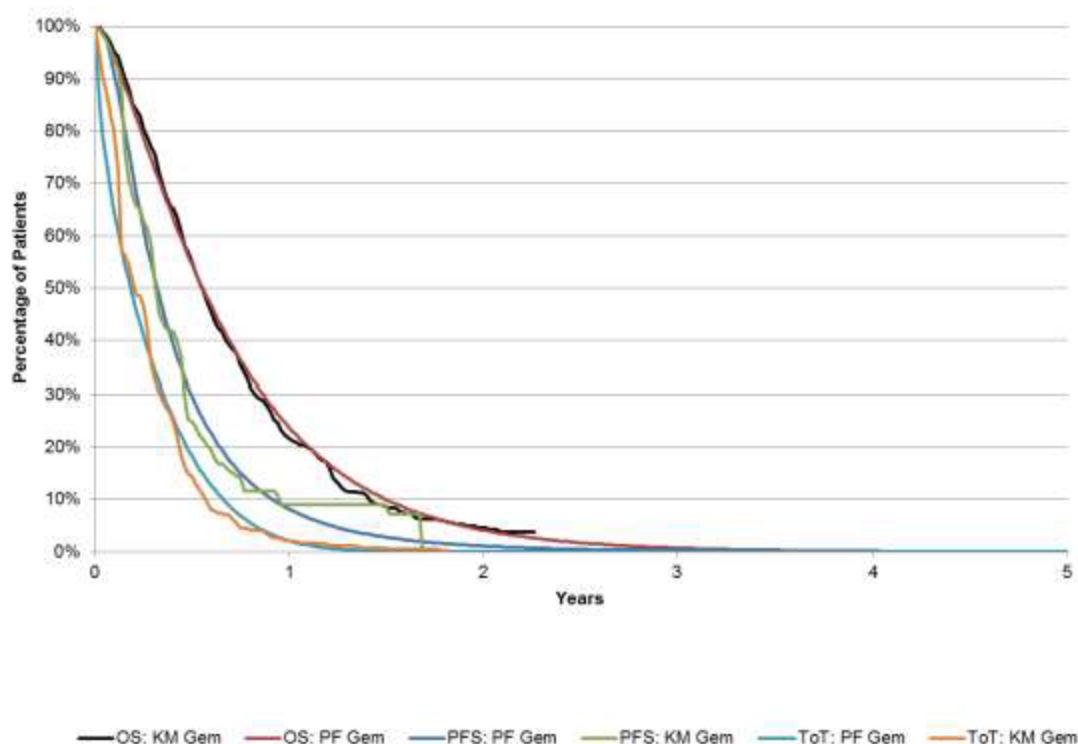
Wybrany rozkład	Wartości parametrów					
	Treat	Cons	Ln(sigma)	Kappa	Ln(sigma) treat	Kappa treat
OS gamma	0,251	3,578	-0,176	0,730	-	-
PFS gamma strat.	0,529	2,854	-0,165	0,160	0,009	0,613
ToT gamma	0,242	3,013	-0,082	1,926		

Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS, PFS i ToT, obserwowane w badaniu MPACT, oraz podejście modelowe.

Ryc. 8. Modelowany czas do wystąpienia zdarzenia vs dane Kaplana-Meiera w grupie nab-P/G.



Ryc. 9. Modelowany czas do wystąpienia zdarzenia vs dane Kaplana-Meiera w grupie G.



2.6.3.4 Zdarzenia niepożądane

Stosowanie chemioterapii wiąże się z wieloma potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi. Ponadto rodzaj, ciężkość i odsetek zdarzeń niepożądanych są zróżnicowane w zależności od chemioterapii, co prowadzi do różnic w całkowitej jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQL), wykorzystaniu zasobów i kosztach. Aby uchwycić te różnice w modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3 stopnia i cięższe, występujące u ponad 5% pacjentów w każdym ramieniu. Dodatkowo listę zdarzeń niepożądanych 3 stopnia i cięższych związanych z leczeniem, które wystąpiły u ponad 2% pacjentów w badaniu MPACT,⁵ przedstawiono kilku lekarzom (środowisko lekarzy w UK), których poproszono o zidentyfikowanie jakichkolwiek wysokich kosztów lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Podejście to zastosowano w celu zapewnienia, że wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane, uważane za mające istotne skutki ekonomiczne zostaną uwzględnione w modelu.

Powyższe wymagania spełniło 19 różnych zdarzeń niepożądanych. Zostały one uwzględnione w analizie zgodnie z poniższą tabelą. Łączna liczba wystąpień danego zdarzenia niepożądanego została obliczona na podstawie danych zebranych z poziomu pacjentów dla obu ramion leczenia w badaniu MPACT⁵ i przedstawiona w postaci współczynnika uzyskanego poprzez podzielenie łącznej liczby wystąpień danego

zdarzenia niepożądanego przez czas trwania leczenia liczony w latach. Następnie wskaźnik przekształcono z częstości na prawdopodobieństwo w danym cyklu (tygodniowym) przy pomocy formuły:

$$\text{Prawdopodobieństwo w cyklu} = 1 - \text{EXP} (-\text{współczynnik} * (\text{długość cyklu} / \text{okres roku}))$$

Tab. 8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 .

ZN	nab-P/G		G			
	Liczba zdarzeń	Współczynnik	Prawdopodobieństwo w cyklu	Liczba zdarzeń	Współczynnik	Prawdopodobieństwo w cyklu
Neutropenia	138	0,820	0,016	85	0,692	0,013
Zmęczenie	77	0,458	0,009	37	0,301	0,006
Trombocytopenia	53	0,315	0,006	33	0,269	0,005
Anemia	49	0,291	0,006	32	0,260	0,005
Leukopenia	39	0,232	0,004	15	0,122	0,002
Czuciowa neuropatia obwodowa	34	0,202	0,004	1	0,008	0,000
Neuropatia obwodowa	32	0,190	0,004	0	0,000	0,000
Odwodnienie	31	0,184	0,004	10	0,081	0,002
Astenia	29	0,172	0,003	17	0,138	0,003
Ból brzucha	27	0,160	0,003	32	0,260	0,005
Mdłości	27	0,160	0,003	14	0,114	0,002
Biegunka	26	0,155	0,003	6	0,049	0,001
Wymioty	25	0,149	0,003	15	0,122	0,002
Obniżony apetyt	23	0,137	0,003	8	0,065	0,001
Zator tętnicy płucnej	19	0,113	0,002	26	0,212	0,004
Zapalenie płuc	15	0,089	0,002	9	0,073	0,001
Gorączka neutropeniczna	13	0,077	0,001	6	0,049	0,001
Zapalenie dróg żółciowych	10	0,059	0,001	6	0,049	0,001
Hiperbilirubinemia	9	0,053	0,001	12	0,098	0,002

ZN – zdarzenia niepożądane; nab-P – nab-paklitaksel; G – gemcytabina.

Do zdarzeń niepożądanych przypisano koszty i użyteczności, które następnie podzielono przez prawdopodobieństwo w cyklu, aby uzyskać średni koszt i średnią utratę użyteczności na cykl. Do obliczenia użyteczności związanej z każdym zdarzeniem niepożądanym wykorzystano średni czas trwania zdarzenia niepożądanego, który uzyskano na podstawie danych zebranych z poziomu pacjentów. W rozdziałach 2.6.4.5 i 2.6.5.2 przedstawiono sposób oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych i utratę użyteczności związaną z ich wystąpieniem dla każdego leczenia.

W przypadku leczenia II linii, kiedy podawane jest leczenie skojarzone [REDACTED] [REDACTED], założono identyczny profil zdarzeń niepożądanych i identyczne częstości ich występowania jak dla leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną. W przypadku stosowania [REDACTED] [REDACTED] założono profil zdarzeń niepożądanych jak dla monoterapii gemcytabiną.

2.6.4 Parametry kosztowe

Parametry kosztowe uwzględnione w modelu dotyczą:

- kosztów zakupu stosowanych terapii I i II linii leczenia zaawansowanego raka trzustki, w tym leczenia objawowego,
- kosztów podania terapii I i II linii,
- kosztów kwalifikacji do leczenia i monitorowania w trakcie leczenia,
- kosztów opieki u schyłku życia,
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]). Zużycie zasobów przedstawiono w postaci rodzaju, dawkowania i długości leczenia, liczby zabiegów, badań, wizyt, hospitalizacji itp. oraz odsetka chorych wymagających danego leczenia. Ankieta podzielona była na III sekcje:

- SEKCJA I - leczenie I linii:
 - kwalifikacja (przed pierwszym podaniem leku),
 - podanie leków (I linia),
 - monitorowanie leczenia I linii,
- SEKCJA II - leczenie II linii:
 - terapie stosowane w leczeniu II linii,
 - monitorowanie w trakcie aktywnej terapii II linii,
 - opieka paliatywna,
- SEKCJA III - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty jednostkowe do zużytych zasobów przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (koszty zabiegów, procedur, hospitalizacji, wizyt, monitorowania w ramach programu lekowego), wykaz leków refundowanych na maj-czerwiec 2015 r.⁹ (koszty leków refundowanych), Indeks Leków Medycyny Praktycznej (koszty leków nierefundowanych). W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto następujące wyceny punktowe zgodnie z informatorem o umowach NFZ:¹⁵

- wycena punktu szpitalnego (w tym hospitalizacje onkologiczne i w ramach programu lekowego oraz porada ambulatoryjna związana z chemioterapią lub przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu i diagnostyka w ramach programu lekowego, a także hospitalizacje w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, JGP[§]) – 52 PLN;
- wycena punktu ambulatoryjnego (świadczenia w zakresie onkologii) – średnio 10 PLN;
- badania tomografii komputerowej (TK) – 8,60 PLN,
- badania rezonansu magnetycznego (MRI) – 8,60 PLN,
- terapia izotopowa – 11,88 PLN,
- świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym – 222,76 PLN,
- świadczenia w hospicjum domowym – 43,67 PLN.**

W oparciu o zużycie zasobów zgodnie z badaniem ankietowym i przypisane im koszty jednostkowe obliczono koszty związane ze zużyciem zasobów, które użyto w modelu (koszty zostały przypisane podanemu zużyciu zasobów przez jednego analityka [] i zweryfikowane przez drugiego analityka []). Źródła kosztów jednostkowych oraz ich wartości znajdują się w osobnym arkuszu kalkulacyjnym Excel ([] [] *Badanie ankietowe. Zużycie zasobów medycznych w leczeniu I linii chorych na raka trzustki z przerzutami. Warszawa, czerwiec 2015*) i stanowią załącznik do niniejszego opracowania. Zużycie zasobów przyjęte w oparciu o badanie ankietowe i oszacowane koszty zebrano również w Aneksie 8.4. W ramach analizy wrażliwości analizowano odchylenie wszystkich kosztów przyjętych w analizie, poza kosztem zakupu nab-paklitaxelu o $\pm 20\%$. Dodatkowo odchyłono wyłącznie koszty leków stosowanych w ramach II linii w bardzo szerokim zakresie $\pm 50\%$ – mając na uwadze

[§] Jeżeli w badaniu ankietowym wymieniono więcej niż jeden typ JGP w ramach hospitalizacji (np. w leczeniu neutropenii - JGP S05-S07 lub w leczeniu zapalenia płuc – D47-D48), uwzględniono średnią ważoną liczby punktów przypisanej do danego JGP odsetkiem wystąpień danego JGP zgodnie ze statystyką JGP na rok 2012 (Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Katalog grup. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>).

** Średnie wyceny punktów dla świadczeń ambulatoryjnych, w tym tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, a także dla terapii izotopowej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej przyjęto jako średnią wartość punktu (PLN) z 5 ośrodków z różnych województw z najwyższą wartością kontraktu.

brak jednolitego postępowania w kolejnych liniach terapeutycznych (indywidualne podejście do chorego).

Wszystkie koszty zostały oszacowane z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy łącznej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Przedstawione w niniejszym raporcie wartości są wartościami zaokrąglonymi. W celu uproszczenia obliczeń ze względu na tygodniowe cykle w modelu, w przypadku miesięcznego zużycia zasobów przyjęto, iż miesiąc odpowiada 4 tygodniom.

2.6.4.1 Koszty jednostkowe leków I i II linii leczenia zaawansowanego raka trzustki

Koszty leków oszacowano w oparciu o podane zużycie leków przez ankietowanego uzupełnione o dane dotyczące dawkowania z badań klinicznych lub charakterystyk produktów leczniczych/Indeksu Leków Medycyny Praktycznej/wytycznych klinicznych. Dla leków refundowanych, których koszty przyjęto zgodnie z wykazem leków refundowanych na maj-czerwiec 2015,^{††} w przypadku dostępnej ceny więcej niż jednego preparatu leku, przyjmowano średnią ważoną liczbą sprzedanych miligramów (lub innej jednostki) dla uwzględnionych preparatów. Zużycie leku w mg oparto o liczbę sprzedanych opakowań zgodnie z komunikatem DGL (uwzględniono dostępne na dzień 09.06.2015 r. dane za ostatnie 12 m-cy, tj. od marca 2014 r. do lutego 2015 r.)¹² i liczbę mg w każdym opakowaniu. Dla leków nierefundowanych, których koszty przyjęto według Indeksu Leków Medycyny Praktycznej, w przypadku dostępnej ceny więcej niż jednego preparatu leku, przyjmowano średnią arytmetyczną wycenę za mg leku dla uwzględnionych produktów ze względu na brak dostępnych opublikowanych danych dla zużycia poszczególnych preparatów leków nierefundowanych.

2.6.4.1.1 Dawkowanie leków

Leczenie I linii

Dawkowanie nab-paklitakselu i gemcytabiny przyjęto w oparciu o badanie kliniczne MPACT (*Clinical Study Report CA046*¹³), odpowiednio na 125 mg/m² i 1000 mg/m². Po uwzględnieniu średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA), tj. 1,7 m² dla osoby dorosłej w Polsce, dawki obu leków na 1 podanie przedstawiają się następująco: 213 mg/m²/tydzień dla nab-paklitakselu oraz 1 700 mg/m²/tydzień dla gemcytabiny. Średnia powierzchnia ciała chorych w badaniu klinicznym wyniosła 1,87 m², co zostało uwzględnione w ramach analizy wrażliwości uznając, że ze względu na

^{††} W przypadku występowania danego leku w różnych katalogach wykazu - C i A1 - tam, gdzie było to możliwe (tj. przy zgodności wskazań i drogi podania ze wskazanymi przez ankietowanego), przyjmowano koszty preparatów w katalogu C ze względu na charakter analizowanego schorzenia.

międzynarodowy charakter badania średnia powierzchnia ciała może w mniejszym stopniu odpowiadać standardowemu choremu w Polsce.

Należy zauważyć, że leki te nie są podawane w każdym tygodniu terapii. Nab-paklitaksel w dawce 125 mg/m² i gemcytabina w dawce 1 000 mg/m² podawane są w dniach 1, 8 i 15 co 4 tyg. Gemcytabina w monoterapii podawana jest w dawce 1 000 mg/m² pc. raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu (cykl 1); w kolejnych cyklach leczenia gemcytabinę podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu (tj. cykl 2 i kolejne to podanie gemcytabiny w dniach 1, 8, 15 co 4 tyg.). Przerwy w podaniu leków zostały uwzględnione w modelu poprzez niedoliczanie kosztów leków w odpowiednich cyklach tygodniowych modelu, zgodnie z wymienionymi powyżej schematami dawkowania.

Nie analizowano strat związanych z mniejszym zużyciem leków niż w pełnym opakowaniu (ang. *vial wastage*), ponieważ w ramach programu lekowego i katalogu C, NFZ płaci za realnie zużyte mg leku.

Intensywność dawek i dawki pominięte

W badaniu MPACT oraz w praktyce klinicznej dawki mogą być zmniejszane lub pomijane ze względu na toksyczność leczenia. Aby uwzględnić tę kwestię w modelu ekonomicznym, średnią intensywność dawki na każdej wizycie badania MPACT obliczano w następujący sposób:

$$\frac{\text{Łączna podana dawka}}{\text{Rekomendowana dawka w oparciu o BSA}} * 100$$

Obliczeń dokonywano z poziomu pacjentów, a następnie uśredniano w ciągu kolejnych wizyt, aby uchwycić trendy w czasie. Średnią liczbę pominiętych dawek również obliczono z poziomu pacjentów:

$$\frac{\text{Liczba pacjentów otrzymujących leczenie}}{\text{Liczba pacjentów będących w trakcie aktywnej terapii}} * 100$$

Obliczenia zostały dokonane dla:

- odsetka pacjentów, którzy pominieli dawkę gemcytabiny,
- odsetka pacjentów, którzy pominieli dawkę nab-paklitakselu,
- odsetka pacjentów, którzy pominieli obie dawki.

Odsetki te wykorzystano w celu oszacowania intensywności dawkowania i pominiętych dawek w analizie podstawowej.

Odsetek pominiętych dawek jest używany do oszacowania kosztu zakupu i podania chemioterapii I linii. W analizie wrażliwości uwzględniono stosowanie przez chorych rekomendowanych dawek leków (brak uwzględnienia zmniejszenia dawek) oraz przyjęcie przez chorych wszystkich zaplanowanych dawek (brak uwzględnienia pominięcia dawek).

Leczenie II linii

Odsetek chorych otrzymujących aktywne leczenie II linii vs BSC w ramach leczenia II linii przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu w oparciu o dane z badania klinicznego (58% BSC w ramieniu gemcytabiny oraz 62% w ramieniu nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną). Z kolei udział różnych terapii w ramach aktywnego leczenia II linii przyjęto zgodnie z badaniem ankietowanym ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]). Udział terapii II linii w obydwu analizowanych ramionach zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 9. Leczenie II linii – odsetek chorych, %.

Terapia II linii, dawkowanie	Nab-paklitaxel + gemcytabina	Gemcytabina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
leczenie objawowe	62%	58%
łącznie	100%	100%

Dawkowanie leków wchodzących w skład terapii II linii zebrano w poniższej tabeli.

W modelu długość cyklu naliczania kosztów i wyników zdrowotnych wynosi 1 tydzień, dlatego koszty przypisane podaniom schematu I i II obejmującym 2-tyg. cykle podzielono przez 2, a koszty opieki paliatywnej oszacowanej dla 4 tyg. leczenia podzielono przez 4.

Tab. 10. Leczenie II linii – dawkowanie.

Terapia II linii, dawkowanie	Źródło
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	badanie ankietowe oraz badanie kliniczne Park 2005 ¹⁴
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	badanie ankietowe
[REDACTED]	
[REDACTED]	badanie ankietowe
[REDACTED]	

W modelu uwzględniony jest dodatkowy stan – 4 tygodnie przed zgonem (patrz rozdz. 2.6.4.4). Uwzględnia się w nim oddzielny koszt dla opieki u schyłku życia, wyższy od kosztu opieki paliatywnej (patrz rozdz. 2.6.4.1.2), ponieważ w ostatnim etapie życia część pacjentów korzysta z hospicjów stacjonarnych lub domowych.

2.6.4.1.2 Koszty zakupu leków stosowanych w ramach terapii I i II linii

Nab-paklitaksel

Wnioskowane jest finansowanie nab-paklitakselu (Abraxane®, Celgene) w połączeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w ramach dedykowanego programu lekowego.

Wnioskowana cena brutto opakowania zawierającego 100 mg nab-paklitakselu wynosi [REDACTED], co odpowiada kosztowi [REDACTED] leku z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta (pacjent nie ponosi kosztu leku, patrz tabela poniżej).

Tab. 11. Wnioskowana cena preparatu Abraxane® (100 mg) - [REDACTED]

Lek, dawka	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Limit, PLN	Koszt jednostkowy NFZ/NFZ + pacjenta, PLN/mg
Abraxane 100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* dane zaokrąglone; marża hurtowa 5%.

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

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

Gemcytabina

Gemcytabina jest refundowana w ramach katalogu C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach grupy limitowej 1020.0 Gemcitabinum (poziom refundacji: 100%; kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny).⁹

W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie finansowane ze środków publicznych preparaty gemcytabiny. Po uwzględnieniu udziału w rynku preparatów refundowanych w nowotworze złośliwym trzustki (tj. w przypadku gemcytabiny pominięto 2 preparaty *Gemcitabine Polfa Łódź*, dla których w ramach załączników zawierających zakres wskazań objętych refundacją nie wymieniono załącznika C.28.a., a jedynie załącznik C.28.b. nie dotyczący analizowanego wskazania), średni koszt jednostkowy gemcytabiny oszacowano na ok. **0,10 PLN/mg** z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta (pacjent nie ponosi kosztu leku).

Tab. 13. Preparaty gemcytabiny w ramach grupy limitowej 1020.0.9

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gembin, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemcit,38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
Gemcit,38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224	69,12	72,58	72,58	bezpłatne	0
Gemcit,38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143	135	141,75	141,75	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 200 mg	1 fiol.	5909990765577	18,36	19,28	19,28	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584	70,2	73,71	73,71	bezpłatne	0
Gemcitabine Accord, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868	124,2	130,41	130,41	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Gemcitabine Actavis, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,4	204,12	204,12	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	140,4	147,42	147,42	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemliquid, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemliquid, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemsol, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	378	396,9	208,66	bezpłatne	0

Koszty II linii

Terapie stosowane w leczeniu II linii, tj. [REDACTED], są refundowane w ramach katalogu C# - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (poziom refundacji: 100%; kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny).⁹

Po uwzględnieniu udziału w rynku poszczególnych preparatów leków koszty jednostkowy oszacowano na:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Pacjent nie ponosi kosztu leku, dlatego powyższe koszty odpowiadają kosztom z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

W skład opieki paliatywnej/objawowej, zgodnie z badaniem ankietowym, wchodzi:

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

Koszty jednostkowe leków i zabiegów wchodzących w skład opieki objawowej przedstawiono w aneksie 8.4 ([REDACTED]). Koszt opieki objawowej w ciągu 4 tygodni oszacowano na [REDACTED], co w przeliczeniu na tygodniowy koszt w modelu odpowiada [REDACTED].

Koszty zakupu terapii I i II linii uwzględnione w modelu zebrano w poniższej tabeli.

⁹ Folinian wapnia objęty jest refundacją również w ramach wykazu A1, ale ze względu na charakter analizowanego schorzenia, uwzględniono koszty preparatów w katalogu C.

Tab. 14. Koszty zakupu terapii I i II linii uwzględnione w modelu.

Terapia	Dawka	Koszt jednostkowy za mg leku, PLN	Koszt na cykl tyg. w modelu, PLN
leczenie I linii			
nab-paklitaxel	213	[redacted]	[redacted]
gemcytabina	1700	0,10	170#
leczenie II linii			
[redacted]			[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

bez uwzględnienia pominiętych dawek (różne wartości w kolejnych cyklach leczenia, patrz zakładka MoM_abxgem w arkuszu excel); * z uwzględnieniem podziału przez 2 w celu uzyskania kosztów na tydzień; ** perspektywa NFZ/perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

2.6.4.2 Koszty podania chemioterapii

Warto wziąć pod uwagę, że w przypadku pierwszej linii terapii koszty podania zależą od odsetka pominiętych leków, tj. w przypadku pominięcia całego cyklu nie uwzględnia się żadnego kosztu podania, a w przypadku pominięcia części dawek, uwzględnia się proporcjonalnie niższy koszt podania.

W drugiej linii terapii wykorzystuje się średni koszt na cykl dostosowując koszty podania do liczby tygodni, w których jest podawany lek. Oznacza to, że każdy koszt podania jest mnożony przez częstotliwość leczenia, np. jeżeli [redacted] podawane są co 2 tygodnie, koszt podania tygodniowego cyklu wynosi 104 PLN (208 PLN dzielone na 2).

Koszt podania terapii pierwszej i drugiej linii przedstawiono w poniższej tabeli. Zgodnie z badaniem ankietowym przyjęto, iż leki te podawane będą w warunkach ambulatoryjnych. Koszt podania w programie lekowym (nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną) przyjęto w oparciu o Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r. (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), a koszt podania w ramach chemioterapii (pozostałe terapie onkologiczne) przyjęto w oparciu o Zarządzenie Nr 20/2015/DGL z dnia 28 kwietnia

2015 r. (Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią i porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) - średnia⁵⁵). Koszty te wynoszą odpowiednio 2 pkt i 2,5 pkt - wycena punktu 52 PLN/pkt, zgodnie z informatorem o umowach NFZ.¹⁵

Koszt podania leczenia I linii wyniósł 104 PLN na cykl tygodniowy w ramach programu lekowego i 130 PLN w ramach chemioterapii (przy założeniu braku pominiętych dawek; w przypadku tygodnia, w którym leki nie są podawane, koszt ten nie jest uwzględniany). Schematy II linii podawane są w ciągu 2 dni co 2 tyg., dlatego koszt tygodniowy również wynosi 130 PLN.

W przypadku opieki paliatywnej większość leków wchodzących w jej skład podawana jest doustnie, dlatego założono, że nie generują one kosztów podania. W przypadku leków podawanych inną drogą wchodzących w skład opieki paliatywnej koszt podania (przypisany w oparciu o poradę ambulatoryjną związaną z chemioterapią z kompleksową realizacją świadczeń lub nie - średnia, tj. 2,5 pkt.) wliczono w koszt całkowity opieki paliatywnej, patrz aneks 8.4.

Tab. 15. Koszty podania chemioterapii I i II linii uwzględnione w modelu [PLN].

Terapia	Koszt podania	Źródło
leczenie I linii		
nab-paklitaksel + gemcytabina	104	Zarządzenie nr 21/2015/DGL z dnia 30 kwietnia 2015 r.**
gemcytabina	130	Zarządzenie Nr 20/2015/DGL z dnia 28 kwietnia 2015 r.***
leczenie II linii	*	
SCHEMAT I	130	Zarządzenie Nr 20/2015/DGL z dnia 28 kwietnia 2015 r.***
SCHEMAT II	130	Zarządzenie Nr 20/2015/DGL z dnia 28 kwietnia 2015 r.***
BSC	patrz aneks 8.4	patrz aneks 8.4

* 260 PLN w cyklu 2-tyg., tj. 130 PLN na tydzień; ** : Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; *** Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia; porada ambulatoryjna związana z chemioterapią i porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) - średnia.

⁵⁵ Przyjęto średnią arytmetyczną ze względu na brak danych dotyczących ilości świadczeń wykonywanych w poszczególnych rodzajach ośrodków.

2.6.4.3 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania chorego w modelu dzielą się na:

- koszty przed pierwszym podaniem chemioterapii I linii,
- koszty standardowego monitorowania w trakcie leczenia aktywnego I i II linii.

Koszty diagnostyki przed pierwszym podaniem chemioterapii I linii ustalono w oparciu o zużycie zasobów przypisane przez ankietowanego. Zużycie zasobów wskazane przez ankietowanego, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zużycie zasobów przypisane zgodnie z opinią ankietowanego i koszty diagnostyki przed pierwszym podaniem chemioterapii I linii uwzględnione w modelu wraz z podaniem źródeł przypisanych kosztów zebrano w poniższej tabeli. Koszt diagnostyki przed pierwszym podaniem chemioterapii I linii oszacowano na [REDACTED] w przypadku kwalifikacji do programu lekowego i [REDACTED] w przypadku zwykłej chemioterapii. Koszty te przypisane są w modelu jedynie w jednym cyklu – przed pierwszym podaniem chemioterapii.

punktu rozliczeniowego dla procedur stosowanych w ramach programów lekowych przyjęto na poziomie 52,00 PLN/pkt., na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku. Koszt na 1 tygodniowy cykl monitorowania oszacowano na **30,59 PLN** (patrz tabela poniżej).

Tab. 17. Koszty monitorowania w trakcie leczenia I linii nab-paklitaksellem (Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r., katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych).

Diagnostyka w programie Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (kod 5.08.08.0000060) – wartość punktowa, pkt	Wycena punktu, PLN/pkt	Koszt na 4 tyg. NFZ, PLN	Koszt na 1 cykl, PLN
28,24	52,00	122,37	30,59

W skład kosztów standardowego monitorowania, uwzględnionego w przypadku leczenia gemcytabiną w I linii oraz aktywnego leczenia w II linii (zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu) wchodzi koszty (zestawienie oszacowania kosztów jednostkowych patrz aneks 8.4):***

[Redacted text block]

Zgodnie z przeprowadzonym badaniem ankietowym przyjęto, że koszty standardowego monitorowania [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 18. Koszty standardowego monitorowania w trakcie leczenia I linii (gemcytabina w monoterapii) i aktywnego leczenia II linii uwzględnione w modelu [PLN].

Kategoria	Liczba *	Odsetek chorych*	Koszt jednostkowy	Źródło kosztu	Koszt
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* zgodnie z badaniem ankietowym; [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2.6.4.4 Koszty opieki u schyłku życia

W skład opieki u schyłku życia (na 4 tyg. przed zgonem chorego), zgodnie z badaniem ankietowym, wchodzi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Koszty jednostkowe leków i zabiegów oraz opieki w hospicjum wchodzące w skład opieki u schyłku życia przedstawiono w aneksie 8.4 (koszty szacowania kosztu jednostkowego radioterapii [REDACTED] przedstawiono w aneksie 8.5). Koszt opieki u schyłku życia w ciągu 4 tygodni oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ze względu na możliwe dublowanie kosztów leków i niektórych zabiegów względem opieki paliatywnej/objawowej, w analizie wrażliwości założono brak dodatkowych kosztów związanych z opieką u schyłku życia.

Tab. 19. Kategorie kosztów opieki u schyłku życia uwzględnione w modelu.

	Koszt na 4 tyg., PLN	Koszt na cykl tyg. w modelu, PLN
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

* perspektywa NFZ/perspektywa łączna NFZ i pacjenta (pozostałe koszty nie różnią się w obu perspektywach).

2.6.4.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Chemioterapia wywołuje wiele różnych zdarzeń niepożądanych, które mają wpływ na jakość życia chorych (patrz rozdz. 2.6.5.2). Zgodnie z rozdz. 2.6.3.4 w modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, związane z leczeniem oraz obliczono prawdopodobieństwo wystąpienia każdego zdarzenia w cyklu. W celu uchwycenia wpływu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych na każde ramię analizowane w modelu, każdemu zdarzeniu przypisano koszt i pomnożono go przez prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w cyklu.

W poniższej tabeli zestawiono koszty ponoszone na wyleczenie pojedynczego zdarzenia niepożądanego. Szczegółowo koszty wchodzące w skład leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w aneksie 8.4.

Tab. 20. Koszty jedno stko w e leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu [PLN].

	Perspektywa NFZ			Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		
	Badanie ankietowe (BC)	-20%*	+20%*	Badanie ankietowe (BC)	-20%*	+20%*
neutropenia	■	■	■	■	■	■
zmęczenie	■	■	■	■	■	■
trombocytopenia	■	■	■	■	■	■
anemia	■	■	■	■	■	■
leukopenia	■	■	■	■	■	■
obwodowa neuropatia czuciowa	■	■	■	■	■	■
neuropatia obwodowa	■	■	■	■	■	■
odwodnienie	■	■	■	■	■	■
astenia	■	■	■	■	■	■
ból brzucha	■	■	■	■	■	■
nudności	■	■	■	■	■	■
biegunka	■	■	■	■	■	■
wymioty	■	■	■	■	■	■
zmniejszony apetyt	■	■	■	■	■	■
zatorowość płucna	■	■	■	■	■	■
zapalenie płuc	■	■	■	■	■	■
gorączka neutropeniczna	■	■	■	■	■	■
zapalenie dróg żółciowych	■	■	■	■	■	■
hiperbilirubinemia	■	■	■	■	■	■

* uwzględnione w analizie wrażliwości.

Koszty leczenia każdego zdarzenia niepożądanego pomnożono przez prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego w cyklu (patrz rozdz. 2.6.3.4) w każdym ramieniu i otrzymano średni koszt na cykl. Tak otrzymane średnie koszty na cykl zsumowano dla wszystkich zdarzeń niepożądanych i otrzymano całkowity koszt na cykl na poziomie [REDACTED]

[REDACTED] (patrz tabela poniżej). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są przypisywane w ramach terapii I linii i aktywnej terapii II linii (patrz rozdz. 2.6.3.4).

Tab. 21. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu zgodnie z badaniem ankietowym [PLN/cykl].

	Nab-paklitaksel+gemcytabina		Gemcytabina w monoterapii	
	Pektywa NFZ	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	Pektywa NFZ	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta
neutropenia	■	■	■	■
zmęczenie	■	■	■	■
trombocytopenia	■	■	■	■
anemia	■	■	■	■
leukopenia	■	■	■	■
obwodowa neuropatia czuciowa	■	■	■	■
neuropatia obwodowa	■	■	■	■
odwodnienie	■	■	■	■
astenia	■	■	■	■
ból brzucha	■	■	■	■
nudności	■	■	■	■
biegunka	■	■	■	■
wymioty	■	■	■	■
zmniejszony apetyt	■	■	■	■
zatorowość płucna	■	■	■	■
zapalenie płuc	■	■	■	■
gorączka neutropeniczna	■	■	■	■
zapalenie dróg żółciowych	■	■	■	■
hiperbilirubinemia	■	■	■	■
łącznie	■	■	■	■

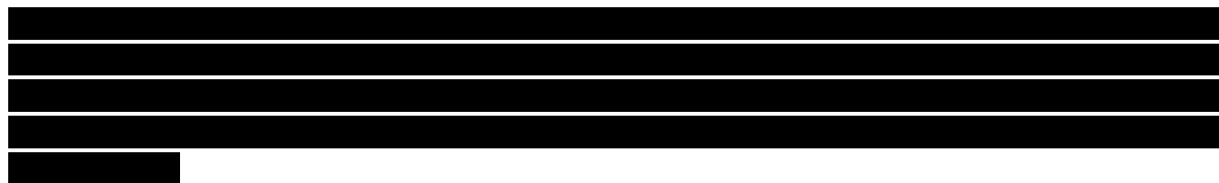
2.6.4.6 Podsumowanie struktury kosztów

Koszty przypisane do analizowanych stanów w modelu zebrano w poniższej tabeli. Koszt opieki na 4 tyg. przed zgonem zakwalifikowany został w modelu umownie do kosztów po progresji choroby. Należy jednakże mieć na uwadze, że jest to dodatkowy koszt dotyczący chorych w każdym ze stanów w modelu (poza zgonem), tj. dotyczy chorych na 4 tyg. przed zgonem w stanie przed progresją (leczonych aktywnie i nie) i po progresji choroby.

Tab. 22. Podsumowanie struktury kosztów uwzględnionych w modelu zgodnie z badaniem ankietowym [PLN/cykl].

	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	Rozdział
przed progresją – pierwsza (aktywna) linia leczenia			
koszt zakupu chemioterapii I linii:			2.6.4.1.2
- gemcytabina	169,80		
- nab-paklitaksel			
koszt podania leków w ramach programu lekowego	104,00		2.6.4.2
koszt podania chemioterapii I linii	130,00		2.6.4.2
koszt monitorowania chorych:			2.6.4.3
w cyklu pierwszym:			
- nab-paklitaksel + gemcytabina			
- gemcytabina			
w cyklach kolejnych:			
- nab-paklitaksel + gemcytabina	30,59	30,59	
- gemcytabina			
koszty leczenia z doraźni niepożądanych			2.6.4.5
- nab-paklitaksel + gemcytabina			
- gemcytabina			
przed progresją – wyłączeni z pierwszej (aktywnej) linii leczenia			
opieka paliatywna/objawowa			2.6.4.1.2
po progresji			
koszt zakupu chemioterapii II linii:			2.6.4.1.2
w ramieniu nab-paklitakselu + gemcytabiny:			
- 23% schemat I,			
- 15% schemat II,			
- 62% opieka objawowa			
w ramieniu gemcytabiny:			
- 25% schemat I,			
- 17% schemat II,			
- 58% opieka objawowa			

	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	Rozdział
koszt podania chemioterapii II linii:			2.6.4.2
w ramieniu nab-paklitakselu + gemcytabiny:	■		
- 23% schemat I,	■		
- 15% schemat II	■		
w ramieniu gemcytabiny:	■		
- 25% schemat I,	■		
- 17% schemat II	■		
koszt monitorowania chorych:			2.6.4.3
w ramieniu nab-paklitakselu + gemcytabiny:	■	■	
- 23% schemat I,	■	■	
- 15% schemat II	■	■	
w ramieniu gemcytabiny:	■	■	
- 25% schemat I,	■	■	
- 17% schemat II	■	■	
<u>koszt na 4 tygodnie przed zgonem</u>	■	■	2.6.4.4
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych:			2.6.4.5
- schemat I - przyjęto jak dla nab-paklitakselu+gemcytabiny*	■	■	
- schemat II - przyjęto jak dla gemcytabiny**	■	■	



2.6.5 Jakość życia

Ze względu na brak oceny HRQL w badaniu MPACT,⁵ w celu odnalezienia wartości HRQL dla różnych stanów w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny literatury.

Wyszukiwanie badań dotyczących użyteczności zostało przeprowadzone przez autorów modelu ekonomicznego w maju 2013 roku (patrz rozdział 8.6.1) Aktualizacja przeglądu obejmowała okres od 1 stycznia 2013 roku (patrz rozdział 8.6.2).

Poszukiwano badań oceniających użyteczności stanów zdrowia przy pomocy EQ-5D (kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol). W przypadku nieodnalezienia badań wykorzystujących kwestionariusz EQ-5D, planowano ponowny przegląd badań, w celu odnalezienia publikacji uwzględniających inne punkty końcowe, umożliwiających oszacowanie wartości użyteczności stanów zdrowia.

Preferowane były badania przeprowadzone w Europie i krajach anglojęzycznych. Założono, że dane pochodzące z badań przeprowadzonych w tych krajach są bardziej

odpowiednie niż dane pochodzące z innych państw. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w rozdziale 8.6.1.1.

2.6.5.1 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

W przeglądzie systematycznym (patrz rozdział 8.6) zidentyfikowano 3 badania zawierające potencjalnie istotne informacje dotyczące modelowania kosztów-użyteczności (Romanus 2012,¹⁶ Buanes 2010,¹⁷ Muller-Nordhorn 2006¹⁸).

W publikacji Romanus 2012¹⁶ oceniano zmianę jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych z zaawansowanym nowotworem trzustki ze Stanów Zjednoczonych, u których resekcja chirurgiczna została uznana za nieodpowiednią. Wyniki oparte są na grupie 186 chorych z badania fazy III (CALGB 80303).

Do pomiarów jakości życia związanej ze zdrowiem, dokonanych przed rozpoczęciem leczenia i po 8 tygodniach, wykorzystano kwestionariusz EuroQol EQ 5D. Dotyczy on oceny 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, zwykła działalność, ból/dyskomfort oraz niepokój/przygnębienie) w zakresie 3-stopniowej skali odpowiedzi (brak problemów, niewielkie problemy, duże problemy) i łącznie uwzględnia 243 stany zdrowia.

Wartości użyteczności ocenione przy pomocy EQ-5D oszacowano dla pacjentów z progresją choroby, ze stabilną chorobą i częściową odpowiedzią na leczenie (pacjenci byli dopasowywani do stanów co 8 tygodni) i uśredniono w obydwu ramionach (gemcytabina w skojarzeniu z placebo vs. gemcytabina w skojarzeniu z bewacyzumabem), ponieważ zarówno wyniki kliniczne jak i HRQL nie różniły się w obu ramionach.

Raportowane uśrednione wartości użyteczności w momencie rozpoczęcia badania i 8 tygodni później wynosiły odpowiednio 0,79 (SD=0,14) i 0,81 (SD=0,15) (n=92) wykazując niewielki związek pomiędzy użytecznościami i czasem dla pacjentów z chorobą stabilną (różnica=0,0198, SD=0,158).

W przypadku progresji choroby (n=52) początkowa wartość użyteczności wyniosła 0,77 (SD=0,13), a po 8 tygodniach 0,73 (SD=0,18), wykazując spadek użyteczności o 0,0441 (SD=0,221) w obserwowanym czasie.

W modelu wyniki dla choroby stabilnej i progresji choroby zostały uśrednione w dwóch okresach czasu, w wyniku czego otrzymano wartości użyteczności na poziomie **0,8 (SD=0,145) i 0,75 (SD=0,155) odpowiednio dla stanu przed progresją i po progresji.**

W abstrakcie konferencyjnym Buanes 2010¹⁷ przedstawiono zmiany w jakości życia pacjentów z rakiem trzustki, zarówno po przebytej operacji, jak i nieoperowanych, na przestrzeni dwóch miesięcy. Łącznie do badania włączono 15 chorych, którzy nie przeszli operacji, jednak nie przedstawiono podstawowej charakterystyki ani stadium choroby. Wartości stanów zdrowia w momencie rozpoczęcia badania oraz 2 miesiące

później zmierzono przy użyciu kwestionariusza EQ-5D (brak informacji dotyczącej populacji ogólnej, założono populację norweską). Wyniki wykazały wartość użyteczności na poziomie 0,68 (brak SD) w momencie rozpoczęcia badania oraz zmianę +0,06 (brak SD) między momentem rozpoczęcia badania, a drugą wizytą (2-miesięczny przedział czasu).

Średnia tych wartości wyniosła 0,71 i została zastosowana w modelu ekonomicznym w stanie przed progresją. Założono, że spadek użyteczności na poziomie 0,05 (0,8-0,75) między stanem przed progresją a stanem po progresji jest taki sam jak w publikacji Romanus 2012.

W publikacji Muller-Nordhorn 2006¹⁸ opisano wyniki dotyczące jakości życia w populacji chorych z rakiem trzustki. Do badania włączono łącznie 45 chorych (80% chorych z rakiem stopnia III+). Pacjenci byli włączani do badania w momencie przyjęcia do szpitala, w okresie od grudnia 2000 do lutego 2002 roku. W momencie rozpoczęcia badania oceniano HRQL przy pomocy kwestionariusza EQ-5D oraz kwestionariusza choroby EORTC. Wyniki kwestionariusza EQ-5D oceniono korzystając z norm użyteczności dla populacji ogólnej Niemiec i Wielkiej Brytanii, otrzymanych przy pomocy metody handlowania czasem (TTO, ang. *Time Trade Off*).

Wykorzystując normy użyteczności dla populacji Wielkiej Brytanii otrzymano wartość użyteczności 0,6 (SD=0,3) w przypadku mężczyzn i 0,7 (SD=0,3) w przypadku kobiet (n=24). Należy zaznaczyć, że jest to wartość uśredniona dla chorych z rakiem trzustki, niezależnie od stadium choroby, w momencie pierwszego przyjęcia do szpitala i nie określa stanu choroby (stabilna, progresja), który ma znaczący wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Podobnie jak wyniki przedstawione w abstrakcie Buanes 2010, w publikacji Muller-Nordhorn 2006 oszacowano tylko jedną wartość użyteczności. Raportowana wartość użyteczności została przypisana do stanu przed progresją choroby (choroba stabilna) w modelu ekonomicznym. W przypadku stanu po progresji choroby założono, że użyteczność jest równa użyteczności w stanie przed progresją pomniejszonemu o różnicę między stanami przed progresją i po progresji oszacowaną w badaniu Romanus 2012 (różnica równa 0,05).

W badaniu Muller-Nordhorn 2006 jakość życia oceniano przed rozpoczęciem leczenia.

Zastosowana metoda

Za najbardziej odpowiednie dane (wykorzystane w scenariuszu podstawowym) uznano wartości oszacowane w publikacji Romanus 2012, ze względu na większą populację chorych (choroba stabilna n=92, progresja choroby n=52) niż w pozostałych badaniach (15 chorych w badaniu Buanes 2010 i 45 chorych w badaniu Muller-Nordhorn 2006).

Ograniczenie wykorzystania wartości z publikacji Romanus 2012 stanowi fakt szacowania wyników przy pomocy norm użyteczności dla populacji USA.

Informacje na temat wykorzystania danych pochodzących ze zidentyfikowanych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Wartości użyteczności nie dostosowano do wieku ze względu na stopień ciężkości choroby, który odpowiada za krótkie przeżycie chorych.

Tab. 23. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności stanów z drożnia.

Badanie	Opis choroby	Liczba chorych, N	Kraj	Wartość użyteczności, choroba bez progresji (PFD)	Wartość użyteczności, progresja choroby (PD)
Romanus 2012	zaawansowany rak trzustki†	PFD: 92 PD: 52	USA	0,80	0,75
Buanes 2010	rak trzustki	15	Norwegia	0,71	0,66**
Muller-Nordhorn 2006	rak trzustki	45	Niemcy	0,65*	0,60**

PFD - choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressive disease*); † ponad 80% chorych z przerzutowym rakiem trzustki; * wyniki otrzymano wykorzystując normy użyteczności dla populacji Wielkiej Brytanii; ** wartość oszacowana przy uwzględnieniu spadku użyteczności między stanem przed progresją a stanem po progresji oszacowanym w publikacji Romanus 2012.

2.6.5.2 Utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych

Stosowanie chemioterapii wiąże się z wieloma zdarzeniami niepożądanymi. Ponadto rodzaj, ciężkość i odsetek zdarzeń niepożądanych są zróżnicowane w zależności od chemioterapii, co prowadzi do różnic w całkowitej HRQL. Aby uchwycić te różnice w modelu ekonomicznym założono, że wartość użyteczności stanu zdrowia jest taka sama w obu ramionach, a następnie odpowiednio dopasowywana do różnic w jakości życia zależnej od stanu zdrowia, wynikających z różnych profili bezpieczeństwa.

Do modelu ekonomicznego włączono wszystkie zdarzenia niepożądane 3 stopnia i cięższe (patrz rozdział 2.6.3.4), którym przypisano utratę użyteczności, wykorzystywaną do dostosowania jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia we wszystkich stanach każdego cyklu.

W publikacjach zidentyfikowanych podczas przeglądu systematycznego i uznanych za badania dobrej jakości nie odnaleziono oszacowań utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych. W analizie BresMed przeprowadzono zatem przegląd wcześniejszych wniosków HTA pod kątem danych HRQL związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (pierwotne założenia autorów). Aby określić czy publikacje są odpowiednio wiarygodne, każdą ze zidentyfikowanych publikacji oceniono pod kątem jakości na podstawie metod oceny utraty użyteczności, liczby chorych, choroby i kraju. Podsumowanie oceny jakości w wszystkich włączonych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. Ocena jakości badań opisujących HRQL związaną ze zdarzeniami niepożądanymi.

Źródło	Choroba	N	Metoda oceny	Kraj
Nafees 2011 ¹⁹	Drobnokomórkowy rak płuca	100	SG & VAS	Wielka Brytania
Swinburn 2010 ²⁰	Rak nerki z przerzutami	100	TTO	Wielka Brytania
Tolley 2013 ²¹	Zaawansowana przewlekła białaczka limfatyczna	110	TTO	Wielka Brytania
Tam 2013 ²²	Rak trzustki z przerzutami	8	TTO*	Kanada
Doyle 2008 ²³	Niedrobnokomórkowy rak płuca	110	SG & VAS	Wielka Brytania
Lloyd 2006 ²⁴	Rak piersi	100	SG & VAS	Wielka Brytania
Rivaroxaban ERG Report 2012 ²⁵	Choroba zakrzepowo-zatorowa	129	TTO	Holandia

* Ocena bez udziału pacjentów dokonana przez 8 lekarzy przy użyciu TTO.

Na temat niektórych zdarzeń niepożądanych nie zidentyfikowano żadnych publikacji, zatem dla niektórych spadków użyteczności wykorzystano założenia. Ponadto, założono, że odwodnienie i spadek apetytu nie były związane ze spadkiem użyteczności. Podsumowanie spadków użyteczności oraz źródeł/założeń wykorzystanych w przypadku każdego zdarzenia niepożądanego przedstawiono w poniższej tabeli. W ramach analizy wrażliwości analizowano odchylenie spadków użyteczności przyjętych w analizie o $\pm 20\%$.

Tab. 25. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 .

ZN stopnia ≥ 3	Spadek użyteczności	Źródło/założenie
Neutropenia	-0,08973	Nafees 2008 ¹⁹
Zmęczenie	-0,204	Swinburn 2010 ²⁰
Trombocytopenia	-0,108	Tolley 2013 ²¹
Anemia	-0,119	Swinburn 2010 ²⁰
Leukopenia	-0,08973	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku neutropenii (założenie)
Czuciowa neuropatia obwodowa (ból)	-0,226	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku neuropatii obwodowej (założenie)
Neuropatia obwodowa (ból)	-0,226	Tam 2013 ²²
Odwodnienie	0	Brak spadku użyteczności
Astenia	-0,204	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku zmęczenia (założenie)
Ból brzucha	-0,069	Doyle 2008 ²³
Nudności	-0,04802	Nafees 2008 ¹⁹
Biegunka	-0,261	Swinburn 2010 ²⁰

ZN stopnia ≥ 3	Spadek użyteczności	Źródło/założenie
Wymioty	-0,103	Lloyd 2006 ²⁴
Obniżony apetyt	0	Brak spadku użyteczności
Zatorowość płucna	-0,37	Rivaroxaban ERG Report 2012 ²⁵
Pneumonia	-0,44	Sullivan 2011 ²⁶
Gorączka neutropeniczna	-0,15	Lloyd 2006 ²⁴
Zapalenie dróg żółciowych	-0,44	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku ZN związanego z największym spadkiem użyteczności (założenie)
Hyperbilirubinemia	-0,204	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku zmęczenia (założenie)

Średni czas trwania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych obliczono z poziomu pacjentów w badaniu MPACT w obu ramionach leczenia i przedstawiono w tabeli poniżej.

Każda utrata użyteczności została ważona średnim czasem trwania w celu oszacowania utraty użyteczności w cyklu (tygodniowym). Tygodniowa utrata użyteczności została następnie pomnożona przez prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia w cyklu (jak opisano w rozdziale 2.6.3.4) i zsumowana dla każdego ramienia w celu określenia łącznej średniej utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w cyklu: -0,0003 dla leczenia gemcytabiną w monoterapii oraz -0,0004 dla leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną.

Tab. 26. Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych i utrata użyteczności/tydzień.

ZN stopnia ≥ 3	nab-p/G		G	
	Średni czas trwania (dni)	Utrata użyteczności tygodniowo	Średni czas trwania (dni)	Utrata użyteczności tygodniowo
Neutropenia	9,547	-0,0023	9,291	-0,0023
Zmęczenie	19,885	-0,0111	19,140	-0,0107
Trombocytopenia	8,057	-0,0024	9,320	-0,0028
Anemia	12,400	-0,0040	14,500	-0,0047
Leukopenia	10,041	-0,0025	10,400	-0,0026
Czuciowa neuropatia obwodowa (ból)	26,917	-0,0167	28,000	-0,0173
Neuropatia obwodowa (ból)	25,111	-0,0155	0,000	0,0000
Odwodnienie	7,645	0,0000	7,300	0,0000

ZN stopnia ≥ 3	nab-p/G		G	
	Średni czas trwania (dni)	Utrata użyteczności tygodniowo	Średni czas trwania (dni)	Utrata użyteczności tygodniowo
Astenia	17,629	-0,0098	14,368	-0,0080
Ból brzucha	10,452	-0,0020	13,140	-0,0025
Nudności	11,179	-0,0015	20,933	-0,0028
Biegunka	5,567	-0,0040	5,500	-0,0039
Wymioty	5,852	-0,0017	10,875	-0,0031
Obniżony apetyt	22,042	0,0000	27,250	0,0000
Zatorowość płucna	51,900	-0,0526	22,931	-0,0232
Pneumonia	9,813	-0,0118	12,333	-0,0149
Gorączka neutropeniczna	7,154	-0,0029	8,000	-0,0033
Zapalenie dróg żółciowych	10,500	-0,0115	8,333	-0,0091
Hyperbilirubinemia	9,556	-0,0053	11,133	-0,0062

2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.⁷

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

2.8 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, przeprowadzono walidację analiz w celu weryfikacji technicznej poprawności modelu.

Poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia (patrz rozdz. 2.8.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki (patrz rozdz. 2.8.2).

2.8.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną w populacji chorych z przerzutowym rakiem trzustki.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz aneks 8.7), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.²⁷ Bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) przeszukano używając następujących słów kluczowych: "nab-paclitaxel", "abraxane".

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej, populacji ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 11 (MEDLINE i EMBASE) i 12 (*the Cochrane Library, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination* i *Cost-effectiveness Analysis Registry*) czerwca 2015 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 12 czerwca 2015 r. (lub 11 czerwca 2015 r. w przypadku bazy MEDLINE i EMBASE) zidentyfikowano 9 prac (w tym 1 pełna publikacja odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego badań użyteczności), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM²⁸/PRISMA,²⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 8.6.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 pełne teksty, 4 abstrakty konferencyjne dotyczące analiz ekonomicznych i 1 raport agencji HTA oceniające stosowanie nab-paklitakselu w populacji chorych z rakiem trzustki, które opisano poniżej.

Publikacja pełnotekstowa Carrato 2015³⁰ (badanie PANCOSTABRAX) stanowi ocenę kosztów-efektywności nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki. Do oceny opłacalności terapii wykorzystano model Markowa, w którym skuteczność przyjęto w oparciu o badanie MPACT. W modelu uwzględniono 3 stany: bez progresji (chorzy z odpowiedzią na leczenie), z progresją choroby (w przypadku braku odpowiedzi na leczenie) i zgon. Użyteczności przyjęto w oparciu o dane literaturowe - stanu bez progresji i po progresji w oparciu o badanie Romanus 2012¹⁶, tak samo jak w niniejszej analizie. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w Hiszpanii w horyzoncie dożywnotnym. Leczenie nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną związane było z wydłużeniem lat życia w pełnym zdrowiu o 0,156 QALY przy dodatkowych kosztach na poziomie 6 477 EUR. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności oszacowano

na poziomie 41 519 EUR/QALY. **Autorzy publikacji wnioskuje, że skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną jest opcją skuteczną i dobrze tolerowaną (może stanowić nowe leczenie standardowe) oraz może być uznana za opłacalną kosztowo.**

Publikacja pełnotekstowa Gharaibeh 2015³¹ stanowi ocenę kosztów-efektywności nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki. W tym celu wykorzystano model Markowa. Charakterystyka pacjentów i parametry skuteczności zostały przyjęte w oparciu o badanie MPACT. Chorzy wchodzą do modelu w momencie rozpoczęcia chemioterapii i po pierwszym cyklu leczenia mogą albo pozostać w tym stanie, albo przejść do stanu pop progresji (tj. kolejnego stadium zaawansowania choroby), albo umrzeć. Chorzy w stanie po progresji mogą pozostać w tym stanie (dalsze postępowanie choroby) albo przejść do stanu pochłaniającego jakim jest zgon. Użyteczności w modelu przyjęto w oparciu o publikację Tam 2013²². Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika instytucjonalnego (ang. *third party payer*) w Wielkiej Brytanii w horyzoncie dożywotnym. Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii związane było z wydłużeniem lat życia (odpowiednio 0,97 i 0,79 LYG) i lat życia w pełnym zdrowiu (odpowiednio 0,52 i 0,45 LYG) przy wzroście kosztów łącznych o 5 466 GBP. Inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności oszacowano na poziomie 30 367 GBP/LYG i 78 086 GBP/QALY. Największy wpływ na wyniki analizy miały koszty nab-paklitakselu. **Autorzy analizy wnioskuje o opłacalności nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii, pomimo tego, iż otrzymane wyniki znajdują się powyżej progu opłacalności oraz podkreślają wydłużanie przeżycia chorych w przypadku leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną.**

W raporcie AWMSG 2014³² podsumowano analizę ekonomiczną złożoną przez Wnioskodawcę do *All Wales Medicines Strategy Group* dotyczącą stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (skuteczność przyjęto w oparciu o badanie MPACT) oraz dodatkowo z GEMCAP i FOLFIRINOX (skuteczność w oparciu o porównanie metodą *mixed treatment comparison*, MTC). W analizie wykorzystano model Markowa z 3 stanami: przed progresją, po progresji i zgonem. Użyteczność stanów zdrowia przyjęto w oparciu o badanie Romanus 2012¹⁶, tak samo jak w niniejszej analizie. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (10-letnim). Leczenie nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną związane było z wydłużeniem lat życia w pełnym zdrowiu o 0,156 QALY (różnica w przypadku zyskanych lat życia wyniosła 0,198) przy dodatkowych kosztach na poziomie 8 290 GBP. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności oszacowano na 53 260 GBP/QALY.

Pomimo iż abstrakt Cowell 2014³³ dotyczy oceny wpływu szacowania QALY na wyniki analizy, przedstawiono w nim wyniki oceny ekonomicznej kosztów-efektywności nab-

paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii u chorych z rakiem trzustki w Szkocji. Wyniki pochodzą z raportu złożonego do *the Scottish Medicines Consortium*. Do ich oszacowania wykorzystano model Markowa o dane z badania MPACT. Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii związane było z wydłużeniem lat życia w pełnym zdrowiu o 0,156 QALY przy wzroście kosztów łącznych 8 232 GBP - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności oszacowano na poziomie 52 885 GBP/QALY.

Abstrakt Fragoulakis 2014³⁴ dotyczy oceny kosztów-efektywności nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki w Grecji. W analizie wykorzystano model Markowa z następującymi stanami: przed progresją - pierwsza linia leczenia, przed progresją - wyłączenie z pierwszej linii leczenia, po progresji, 4 tygodnie przed zgonem, zgon. Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zostały przyjęte na podstawie badania MPACT. Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii związane było z wydłużeniem lat życia w pełnym zdrowiu o 0,15 QALY (dla analizowanych terapii wyniósł odpowiednio 0,71 i 0,56 QALY) przy wzroście kosztów łącznych (odpowiednio 15 628 i 8 284 EUR). Inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności oszacowano na 37 007 EUR/LYG i 47 120 EUR/QALY. **Autorzy abstraktu wnioskujeją, że jeżeli skłonność za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu jest wyższa u chorych z krótką oczekiwaną długością życia, skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną może być uznane za opłacalne w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii w Grecji.**

W abstrakcie Chiorean 2014³⁵ opisano ocenę kosztów-efektywności nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z erlotynibem w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym raku trzustki. Wyniki mierzono w zyskanych latach życia (LYG). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego w USA. Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zostały przyjęte na podstawie badań klinicznych. Zużycie zasobów i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 określono na podstawie danych z wieloośrodkowej kliniki onkologicznej w USA, opinii ekspertów i literatury. Koszt leku w cyklu został pomnożony przez medianę cykli stosowania leczenia (na podstawie badań klinicznych dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i erlotynibu w skojarzeniu z gemcytabiną). Czas trwania leczenia wynosił 4 miesiące dla nab-P/G i 3,9 miesiąca dla erlotynibu w skojarzeniu z G. Całkowity koszt stosowania nab-P/G, w tym koszt leku, podania i leczenia zdarzeń niepożądanych, oszacowano na 24 984 \$, natomiast całkowity koszt stosowania erlotynibu w skojarzeniu z G - 23 044 \$. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych były zbliżone w przypadku stosowania obu porównywanych interwencji (1 973 \$ dla nab-P/G i 1 547 \$ dla erlotynibu w skojarzeniu z G). Stosowanie nab-P/G było związane z większym wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do gemcytabiny w

monoterapii niż stosowanie erlotynibu w skojarzeniu z G (1,8 miesiąca vs 0,3 miesiąca). **Autorzy wnioskują, że nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną jest terapią kosztowo-efektywną w warunkach amerykańskich. Współczynnik kosztów-efektywności oszacowano na 15 522 \$/LYG.**

W abstrakcie Ko 2013³⁶ opisano ocenę kosztów-użyteczności nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii i schematem FOLFIRINOX stosowanymi w populacji chorych z przerzutowym rakiem trzustki. W analizie wykorzystano model Markova. Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych leków zostały przyjęte na podstawie badań klinicznych. Zużycie zasobów, koszty jednostkowe i wartości użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, Sunnybrook Health Sciences Centre i literatury. Wyniki oszacowano w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (koszt/QALY). Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego publicznego systemu opieki zdrowotnej w 2-letnim horyzoncie czasowym. Stopę dyskontową dla kosztów i wyników zdrowotnych przyjęto na poziomie 5%. Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości. Wykazano, że stosowanie nab-P/G związane jest z lepszymi wynikami zdrowotnymi i większymi kosztami w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii. Zyskane lata życia oszacowano na 0,865 dla nab-P/G i 0,677 dla G, natomiast zyskane lata życia w pełnym zdrowiu – odpowiednio na 0,599 i 0,482. Koszt całkowity stosowania nab-P/G oszacowano na 50 927 \$, natomiast koszt całkowity stosowania gemcytabiny – na 27 587 \$. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla nab-P/G w porównaniu z G oszacowano na 199 011 \$/QALY, natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla nab-P/G w porównaniu ze schematem FOLFIRINOX – na 115 123 \$/QALY. **Autorzy wnioskują, że nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną nie spełnia warunków kosztowej efektywności w warunkach kanadyjskich w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem trzustki.**

2.8.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych,⁶ jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Wyszukiwanie badań dotyczących użyteczności zostało przeprowadzone przez autorów modelu ekonomicznego w maju 2013 roku (patrz rozdział 8.6.1) Aktualizacja przeglądu przeprowadzona 11 czerwca 2015 roku obejmowała okres od 1 stycznia 2013 roku (patrz rozdział 8.6.2).

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz aneks 8.6), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*),

EMBASE (*Biomedical Answers*), the Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>).

Wyszukiwanie ograniczono do populacji chorych z rakiem trzustki. Poszukiwano badań pierwotnych oceniających jakość życia związaną ze zdrowiem. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w rozdziale 8.6.1.1.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 11.06.2015 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED]).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 11 czerwca 2015 r. zidentyfikowano łącznie 7 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM²⁸/PRISMA²⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 8.6. Wszystkie z nich nie spełniały kryteriów włączenia (patrz rozdz. 8.6.1.1).

W przeglądzie systematycznym (patrz rozdział 8.6) zidentyfikowano 3 badania zawierające potencjalnie istotne informacje na temat modelowania kosztów-użyteczności (Romanus 2012,¹⁶ Buanes 2010,¹⁷ Muller-Nordhorn 2006¹⁸), których wyniki opisano w rozdziale 2.6.5.1.

W scenariuszu podstawowym modelu wykorzystano wartości oszacowane w publikacji Romanus 2012, gdyż było to jedyne badanie, w którym wartości użyteczności raportowano oddzielnie dla stanu przed progresją choroby i po progresji w populacji chorych z zaawansowanym rakiem trzustki. Wpływ alternatywnych wartości użyteczności oszacowanych w pozostałych badaniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

2.9 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{7,6}

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 2.9.1), i probabilistyczną analizę, którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 2.9.2).

2.9.1 Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- horyzont czasowy;
- powierzchnię ciała chorych wpływającą na zużycie leków;
- wybrane modele rozkładu dla krzywych przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu trwania leczenia;
- wartości użyteczności stanów zdrowia;
- zmianę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
- wartości stopy dyskontowej dla kosztów i efektów zdrowotnych;
- oszacowane koszty w badaniu ankietowym użyte w modelu;
- oszacowane koszty leków stosowanych w ramach II linii;
- oszacowane koszty leczenia u schyłku życia;
- intensywność dawkowania (dawkowanie leków i liczba dawek pominiętych).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego. Wyniki dla poszczególnych wariantów, zebrane w postaci odpowiednich wykresów i tabel, zamieszczone zostały w rozdziale 3.3.

Tab. 27. Parametry badane w ramach je dno kierunkowych analiz wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analizy wrażliwości	Źródło danych	Uwagi
horyzont czasowy	dożywnotni (10 lat)	założenie (patrz rozdz. 2.3)	3 lata	okres obserwacji chorych w badaniu MPACT ⁵	analiza wpływu przyjętego horyzontu czasowego na wyniki
alternatywne wartości powierzchni ciała (p.c.)	1,7 m ²	dane dostępne dla Polski (patrz rozdz. 2.6.4.1.1)	1,87 m ²	średnia w badaniu MPACT ⁵ (patrz rozdz. 2.6.4.1.1)	oczekuje się, że koszty nab-Pi G będą głównymi czynnikami kosztów
krzywa przeżycia całkowitego	model gamma	patrz rozdz. 2.6.3.1 i 8.1	stratyfikowany model gamma	patrz rozdz. 2.6.3.1 i 8.1	analiza wpływu modelowania krzywej przeżycia całkowitego na wyniki
krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby	stratyfikowany model gamma	patrz rozdz. 2.6.3.2 i 8.2	model gamma	patrz rozdz. 2.6.3.2 i 8.2	analiza wpływu modelowania krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby na wyniki
krzywa czasu leczenia	model gamma	patrz rozdz. 2.6.3.3 i 8.3	stratyfikowany model gamma	patrz rozdz. 2.6.3.3 i 8.3	analiza wpływu modelowania krzywej czasu leczenia na wyniki
zmiana wartości użyteczności stanów zdrowia	0,80 PFD 0,75 PD	Romanus 2012 ¹⁶	0,71 PFD 0,66 PD 0,65 PFD 0,60 PD	Buanes 2010 ¹⁷ (patrz rozdz. 2.6.5.1) Muller-Nordhorn 2006 ¹⁸ (patrz rozdz. 2.6.5.1)	analiza wpływu wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia na wyniki

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analizy wrażliwości	Źródło danych	Uwagi
zmiana spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	patrz rozdz. 2.6.5.2	dane literaturowe (patrz rozdz. 2.6.5.2)	spadek minimalny (-20%) spadek maksymalny (+20%)	założenie arbitralne	analiza wpływu wartości spadków użyteczności związanych z wystąpieniem ZN na wyniki
stopa dyskontowa	stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	zgodnie z wytycznymi AOTMiT (rozdz. 2.7) ⁷	stopa dyskontowa 0% na koszty i efekty; stopa dyskontowa 5% na koszty i efekty; stopa dyskontowa 5% na koszty i 0% na efekty	zgodnie z wytycznymi AOTMiT ⁷	zbadanie wpływu stopy dyskontowej na wyniki analizy
zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym zakupu nab-P	patrz rozdz. 2.6.4	badanie ankietowe	koszty maksymalne (+20%) koszty minimalne (-20%)	założenie arbitralne	analiza wpływu innych kosztów poza kosztem nab-P na wyniki
zmiana kosztów leków stosowanych w II linii	patrz rozdz. 2.6.4.1.2	badanie ankietowe	+50% -50%	założenie arbitralne	analiza wpływu kosztów leków stosowanych w II linii na wyniki
zmiana kosztów leczenia u schyłku życia	patrz rozdz. 2.6.4.4	badanie ankietowe	brak uwzględnienia dodatkowych kosztów leczenia u schyłku życia	patrz rozdz. 2.6.4.4	analiza wpływu kosztów leczenia u schyłku życia na wyniki
zmiana intensywności dawki	patrz rozdz. 2.6.4.1.1	dawkowanie leków na podstawie wyników badania MPACT	chorzy otrzymają 100% rekomendowanych dawek*	założenie arbitralne	analiza wpływu intensywności dawkowania na wyniki
zmiana liczby dawek	patrz rozdz. 2.6.4.1.1	liczba dawek pominiętych na podstawie wyników	chorzy otrzymają 100% zaplanowanych dawek**	założenie arbitralne	analiza wpływu liczby dawek na wyniki

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analizy wrażliwości	Źródło danych	Uwagi
		badania MPACT			

PFD - choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD - progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); * brak uwzględnienia możliwości zmniejszenia dawki np. z powodu zdarzeń niepożądanych; ** brak uwzględnienia możliwości pominięcia dawki np. z powodu zdarzeń niepożądanych.

Parametry związane z kosztami maksymalnymi i minimalnymi (zarówno dla zmiany wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu, jak i dla zmiany kosztów leków stosowanych w II linii) przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty minimalne i maksymalne leczenia zdarzeń niepożądanych (uwzględnione w ramach zmiany wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym zakupu nab-paklitakselu) przedstawiono w rozdziale 2.6.4.5.

Tab. 28. Podsumowanie struktury kosztów uwzględnionych w analizie wrażliwości [PLN/cykl].

	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna
przed progresją - pierwsza (aktywna) linia leczenia						
koszt zakupu chemioterapii I linii:						
- gemcytabina	169,80		135,84		203,76	
- nab-paklitaksel						
koszt podania leków w ramach programu lekowego	104,00		83,20		124,80	
koszt podania chemioterapii I linii	130,00		104,00		156,00	

	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna
koszt monitorowania chorych:						
w cyklu pierwszym:						
- nab-paklitaxsel + gemcytabina	██████	██████	██████	██████	██████	██████
- gemcytabina	██████	██████	██████	██████	██████	██████
w cyklach kolejnych:						
- nab-paklitaxsel + gemcytabina	30,59	30,59	24,47	24,47	36,71	36,71
- gemcytabina	██████	██████	██████	██████	██████	██████
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych						
- nab-paklitaxsel + gemcytabina	██████	██████	██████	██████	██████	██████
- gemcytabina	██████	██████	██████	██████	██████	██████
przed progresją – wyłączeni z pierwszej (aktywnej) linii leczenia						
opieka paliatywna/objawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
po progresji						

	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna
koszt zakupu chemioterapii II linii:						
w ramieniu nab-paklitakselu + gemcytabiny:	████	████	████	████	████	████
- 23% schemat I,	████	████	████	████	████	████
- 15% schemat II,	████	████	████	████	████	████
- 62% opieka objawowa	████	████	████	████	████	████
w ramieniu gemcytabiny:						
- 25% schemat I,	████	████	████	████	████	████
- 17% schemat II,	████	████	████	████	████	████
- 58% opieka objawowa	████	████	████	████	████	████
koszt podania chemioterapii II linii:						
w ramieniu nab-paklitakselu + gemcytabiny:	████		████		████	
- 23% schemat I,	████		████		████	
- 15% schemat II	████		████		████	
w ramieniu gemcytabiny:	████		████		████	
- 25% schemat I,	████		████		████	
- 17% schemat II	████		████		████	

	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna
koszt monitorowania chorych:						
w ramieniu nab-paklitakselu + gemcytabiny:						
- 23% schemat I,						
- 15% schemat II						
w ramieniu gemcytabiny:						
- 25% schemat I,						
- 17% schemat II						
<u>koszt na 4 tygodnie przed zgonem</u>						
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych:						
- schemat I - przyjęto jak dla nab-paklitakselu+gemcytabiny*						
- schemat II - przyjęto jak dla gemcytabiny**						

Tab. 29. Koszty leków stosowanych w ramach II linii uwzględnione w analizie wrażliwości.

Terapia	Koszt jednostkowy za mg leku w scenariuszu podstawowym, PLN	Koszt jednostkowy za mg leku w scenariuszu minimalnym (-50%), PLN	Koszt jednostkowy za g leku w scenariuszu maksymalnym (+50%), PLN
SCHEMAT I			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SCHEMAT II			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analizę wrażliwości wykonano dla alternatywnej długości horyzontu czasowego odpowiadającego długości obserwacji chorych w badaniu MPACT (3 lata).

Zużycie leków stosowanych w ramach chemioterapii I i II linii zależy od średniej powierzchni ciała chorego. W ramach analizy wrażliwości badano wpływ alternatywnej powierzchni ciała na wyniki analizy, przyjmując wartość średniej powierzchni ciała w oparciu o dane z badania MPACT (1,87 m²; patrz rozdz. 2.6.4.1.1).

Dla krzywych przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu trwania leczenia w analizie wrażliwości uwzględniono drugi najlepiej dopasowany model rozkładu.

W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywną wartość użyteczności stanów zdrowia (na podstawie doniesienia konferencyjnego Buanes 2010¹⁸ i publikacji Muller-Nordhorn 2006¹⁹; patrz rozdz. 2.6.5.1.1). Wykonano analizę zmiany wszystkich spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o $\pm 20\%$.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie wrażliwości przyjęto alternatywne stopy dyskontowe.

Wykonano również analizę zmiany wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu. W tym celu przyjęto maksymalne i minimalne ($\pm 20\%$) wartości kosztów oszacowane w ankietach (patrz tabela powyżej). Dotyczyły one:

- kosztów chemioterapii I i II linii innych niż koszty zakupu nab-paklitakselu;
- kosztów podania;
- kosztów monitorowania;
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych;
- kosztów leczenia objawowego;
- kosztów opieki paliatywnej.

Nie analizowano scenariusza, w którym zmieniano koszt jednostkowy nab-paklitakselu ze względu na jednoznacznie ustalony koszt tej substancji czynnej.

Ze względu na przyjętą skuteczność ocenianą w całkowitym okresie obserwacji w badaniu MPACT (obejmującym również ściśle określoną II linię leczenia) oraz uwzględnienie w analizie leków stosowanych w ramach II linii zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce, wykonano również analizę zmiany wszystkich kosztów leków stosowanych w II linii o $\pm 50\%$.

W ramach analizy wrażliwości testowano także wpływ przyjęcia przez chorych wszystkich rekomendowanych dawek nab-paklitakselu i gemcytabiny (brak uwzględnienia zmniejszania dawki) oraz wpływ przyjęcia przez chorych wszystkich zaplanowanych dawek (brak uwzględnienia pominięcia dawki).

2.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

- wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników symulacji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach;
- krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC; na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma).

3 Wyniki analizy kosztów-efektywności

W modelu wyniki dotyczące kosztów przedstawiono w postaci średniego kosztu na jednego chorego, osobno dla:

- kosztów leków stosowanych przed progresją choroby (I linia leczenia);
- kosztów podania leków I linii;
- kosztów monitorowania leczenia przed progresją;
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przed progresją;
- kosztów monitorowania chorych wyłączonych z I linii leczenia przed progresją;
- kosztów leków stosowanych po progresji choroby (II linia leczenia);
- kosztów podania leków II linii;
- kosztów monitorowania leczenia po progresji;
- kosztów opieki u schyłku życia;
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych po progresji.

Ponadto wskazane są całkowite koszty opieki zdrowotnej, które przypadają na przeciętnego chorego w trakcie terapii.

Wnioskowana cena brutto opakowania zawierającego 100 mg nab-paklitaxelu

[Redacted content]

Przedstawione wyniki mogą odpowiadać analizie kosztów-konsekwencji (przeżycie całkowite było pierwszorzędowym punktem badania MPACT) oraz analizie kosztów-użyteczności (wyniki w postaci kosztu dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu).

W rozdz. 3.3 przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przy zmianie różnych parametrów kluczowych analizy. Wyniki analizy [REDACTED]

W rozdz. 3.4 przedstawiono dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariuszy analizy podstawowej z obu analizowanych perspektyw. Wyniki analizy [REDACTED]

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych,⁶ analiza ekonomiczna powinna zawierać „oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której ICUR (lub ICER) jest równy wysokości progu opłacalności dla leków. Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz. 3.5.1 i 3.5.2 w przypadku scenariusza podstawowego, [REDACTED]

[REDACTED] W rozdz. 3.5.3 przedstawiono wyniki analizy progowej w przypadku scenariuszy analizy wrażliwości. [REDACTED]

3.1 Analiza [REDACTED]

3.1.1 Perspektywa NFZ

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla porównania leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną z leczeniem gemcytabiną w monoterapii w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki z perspektywy NFZ [REDACTED]

Dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną koszty nab-paklitakselu i gemcytabiny (koszty leków stosowanych w I linii) stanowią [REDACTED]

W przypadku gemcytabiny w monoterapii koszty gemcytabiny (leku stosowanego w I linii) stanowi [REDACTED]

Największy wpływ na różnicę w kosztach generowanych w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy pomiędzy porównywanymi terapiami mają koszty leków stosowanych w ramach I linii, które stanowią ponad [REDACTED]

Tab. 30. Wyniki kosztowe (PLN na jednego chorego). Perspektywa NFZ. [REDACTED]

Parametr kosztowy	nab-P	G	nab-P vs G
przed progresją: koszt leków*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt leczenia ZN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją, wyłączeni z I linii leczenia: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt leków**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt opieki u schyłku życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt leczenia ZN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* koszt leków stosowanych w ramach I linii leczenia;

** koszt leków stosowanych w ramach II linii leczenia.

Leczenie nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na osiągnięcie 0,717 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie [REDACTED] z perspektywy NFZ. Terapia powoduje wydłużenie życia o 0,917 roku życia. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i dla gemcytabiny w monoterapii.

Tab. 31. Wyniki zdrowotne.

Wynik	nab-P	G	nab-P vs G
QALY:	0,717	0,561	0,156
• przed progresją: I linia leczenia	0,280	0,222	0,058
• przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia	0,191	0,136	0,055
• po progresji	0,245	0,203	0,043
lata życia – LYG:	0,917	0,718	0,198
• przed progresją: I linia leczenia	0,351	0,278	0,073
• przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia	0,238	0,170	0,068

Wynik	nab-P	G	nab-P vs G
• po progresji	0,327	0,270	0,057

Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy wynoszą [REDACTED]. Powyższe koszty związane z leczeniem nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,156 roku życia w pełnym zdrowiu (0,198 LYG) w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Współczynniki inkrementalne dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności oszacowano na [REDACTED], natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności - na [REDACTED].

Tab. 32. Wyniki kosztów - efektywności i kosztów - użyteczności. Perspektywa NFZ. [REDACTED]

	nab-P	G	nab-P/G vs G
Δ kosztów całkowitych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ QALY	0,717	0,561	0,156
Δ LYG	0,917	0,718	0,198
ICUR (PLN/QALY)			[REDACTED]
ICER (PLN/LYG)			[REDACTED]

Δ - zmiana.

3.1.2 Perspektywa łączna

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla porównania leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną z leczeniem gemcytabiną w monoterapii w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki z perspektywy łącznej (NFZ i chorego) [REDACTED]

Dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną koszty nab-paklitakselu i gemcytabiny (koszty leków stosowanych w I linii) stanowią ok. [REDACTED]

W przypadku gemcytabiny w monoterapii koszty gemcytabiny (leku stosowanego w I linii) stanowi ok. [REDACTED]

Największy wpływ na różnicę w kosztach generowanych w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy pomiędzy porównywanymi terapiami mają koszty leków stosowanych w ramach I linii, które stanowią ponad [REDACTED].

Tab. 33. Wyniki kosztowe (PLN na jednego chorego). Perspektywa łączna. [REDACTED].

Parametr kosztowy	nab-P	G	nab-P vs G
przed progresją: koszt leków*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt leczenia ZN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją, wyłączeni z I linii leczenia: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt leków**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt opieki u schyłku życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt leczenia ZN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* koszt leków stosowanych w ramach I linii leczenia;

** koszt leków stosowanych w ramach II linii leczenia.

Leczenie nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na osiągnięcie 0,717 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie [REDACTED] z perspektywy łącznej. Terapia powoduje wydłużenie życia o 0,917 roku życia. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i dla gemcytabiny w monoterapii.

Tab. 34. Wyniki zdrowotne.

Wynik	nab-P	G	nab-P vs G
QALY:	0,717	0,561	0,156
• przed progresją: I linia leczenia	0,280	0,222	0,058
• przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia	0,191	0,136	0,055
• po progresji	0,245	0,203	0,043
lata życia - LYG:	0,917	0,718	0,198
• przed progresją: I linia leczenia	0,351	0,278	0,073
• przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia	0,238	0,170	0,068
• po progresji	0,327	0,270	0,057

Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotnego horyzontu czasowego analizy wynoszą [redacted]. Powyższe koszty związane z leczeniem nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,156 roku życia w pełnym zdrowiu (0,198 LYG) w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Współczynniki inkrementalne dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności oszacowano na [redacted], natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności - na [redacted].

Tab. 35. Wyniki kosztów - efektywności i kosztów - użyteczności. Perspektywa łączna. [redacted].

	nab-P	G	nab-P/G vs G
Δ kosztów całkowitych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Δ QALY	0,717	0,561	0,156
Δ LYG	0,917	0,718	0,198
ICUR (PLN/QALY)			[redacted]
ICER (PLN/LYG)			[redacted]

Δ - zmiana.

3.2 Analiza [redacted]

3.2.1 Perspektywa NFZ

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla porównania leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną z leczeniem gemcytabiną w monoterapii w I linii leczenia

chorych z przerzutowym rakiem trzustki z perspektywy NFZ [REDACTED]

Dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną koszty nab-paklitakselu i gemcytabiny (koszty leków stosowanych w I linii) stanowią ok. [REDACTED]

W przypadku gemcytabiny w monoterapii koszty gemcytabiny (leku stosowanego w I linii) stanowi ok. [REDACTED]

Największy wpływ na różnicę w kosztach generowanych w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy pomiędzy porównywanymi terapiami mają koszty leków stosowanych w ramach I linii, które stanowią ponad [REDACTED]

Tab. 36. Wyniki kosztowe (PLN na jednego chorego). Perspektywa NFZ. [REDACTED]

Parametr kosztowy	nab-P	G	nab-P vs G
przed progresją: koszt leków*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt leczenia ZN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją, wyłączeni z I linii leczenia: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt leków**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt opieki u schyłku życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt leczenia ZN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* koszt leków stosowanych w ramach I linii leczenia;

** koszt leków stosowanych w ramach II linii leczenia.

Leczenie nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na osiągnięcie 0,717 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie [REDACTED] z perspektywy NFZ. Terapia

powoduje wydłużenie życia o 0,917 roku życia. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i dla gemcytabiny w monoterapii.

Tab. 37. Wyniki zdrowotne.

Wynik	nab-P	G	nab-P vs G
QALY:	0,717	0,561	0,156
• przed progresją: I linia leczenia	0,280	0,222	0,058
• przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia	0,191	0,136	0,055
• po progresji	0,245	0,203	0,043
lata życia - LYG:	0,917	0,718	0,198
• przed progresją: I linia leczenia	0,351	0,278	0,073
• przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia	0,238	0,170	0,068
• po progresji	0,327	0,270	0,057

Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotnego horyzontu czasowego analizy wynoszą [redacted]. Powyższe koszty związane z leczeniem nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,156 roku życia w pełnym zdrowiu (0,198 LYG) w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Współczynniki inkrementalne dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności oszacowano na [redacted], natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności - na [redacted].

Tab. 38. Wyniki kosztów - efektywności i kosztów - użyteczności. Perspektywa NFZ. [redacted]

	nab-P	G	nab-P/G vs G
Δ kosztów całkowitych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Δ QALY	0,717	0,561	0,156
Δ LYG	0,917	0,718	0,198
ICUR (PLN/QALY)			[redacted]
ICER (PLN/LYG)			[redacted]

Δ - zmiana.

3.2.2 Perspektywa łączna

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla porównania leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną z leczeniem gemcytabiną w monoterapii w I linii leczenia chorych z przerzutowym rakiem trzustki z perspektywy łącznej (NFZ i chorego) [REDACTED].

Dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną koszty nab-paklitakselu i gemcytabiny (koszty leków stosowanych w I linii) stanowią ok. [REDACTED].

W przypadku gemcytabiny w monoterapii koszty gemcytabiny (leku stosowanego w I linii) stanowią ok. [REDACTED].

Największy wpływ na różnicę w kosztach generowanych w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy pomiędzy porównywanymi terapiami mają koszty leków stosowanych w ramach I linii, które stanowią ponad [REDACTED].

Tab. 39. Wyniki kosztowe (PLN na jednego chorego). Perspektywa łączna. [REDACTED].

Parametr kosztowy	nab-P	G	nab-P vs G
przed progresją: koszt leków*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją: koszt leczenia ZN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
przed progresją, wyłączeni z I linii leczenia: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt leków**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt opieki u schyłku życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po progresji: koszt leczenia ZN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* koszt leków stosowanych w ramach I linii leczenia;

** koszt leków stosowanych w ramach II linii leczenia.

Leczenie nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na osiągnięcie 0,717 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie [REDACTED] z perspektywy łącznej. Terapia powoduje wydłużenie życia o 0,917 roku życia. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i dla gemcytabiny w monoterapii.

Tab. 40. Wyniki zdrowotne.

Wynik	nab-P	G	nab-P vs G
QALY:	0,717	0,561	0,156
• przed progresją: I linia leczenia	0,280	0,222	0,058
• przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia	0,191	0,136	0,055
• po progresji	0,245	0,203	0,043
lata życia - LYG:	0,917	0,718	0,198
• przed progresją: I linia leczenia	0,351	0,278	0,073
• przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia	0,238	0,170	0,068
• po progresji	0,327	0,270	0,057

Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotnego horyzontu czasowego analizy wynoszą [REDACTED]. Powyższe koszty związane z leczeniem nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,156 roku życia w pełnym zdrowiu (0,198 LYG) w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii.

Współczynniki inkrementalne dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności oszacowano na [REDACTED], natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności - na [REDACTED].

Tab. 41. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa łączna. [REDACTED]

	nab-P	G	nab-P/G vs G
Δ kosztów całkowitych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ QALY	0,717	0,561	0,156
Δ LYG	0,917	0,718	0,198
ICUR (PLN/QALY)			[REDACTED]
ICER (PLN/LYG)			[REDACTED]

Δ - zmiana.

3.3 Deterministyczne analizy wrażliwości

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości - jednokierunkowe analizy wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 2.9.1. W poniższych rozdziałach zebrano wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości ([REDACTED] [REDACTED]). Wyniki przedstawiono w postaci różnicy w kosztach całkowitych, QALY i LYG oraz w postaci inkrementalnych współczynników: ICUR (PLN/QALY) i ICER (PLN/LYG). Koszty przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej (NFZ i chorego).

3.3.1 Analiza [REDACTED]

W poniższych rozdziałach zebrano wyniki analizy [REDACTED] dla jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania leczenia skojarzonego nab-paklitaksellem i gemcytabiną z leczeniem gemcytabiną w monoterapii, odpowiednio z perspektywy NFZ (rozdział 3.3.1.1) oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta (rozdział 3.3.1.2). Zestawienie wyników analizowanych scenariuszy w odniesieniu do ICUR i ICER przedstawiono na wykresach, odpowiednio z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Wnioski z przeprowadzonej analizy wrażliwości dla obu perspektyw są takie same.

Największy wpływ na współczynniki kosztów-użyteczności w obu rozpatrywanych perspektywach miała zmiana wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia na raportowane w publikacji Muller-Nordhorn 2006¹⁸ (0,65 dla choroby bez progresji i 0,60 dla progresji choroby; szczegółowy opis w rozdz. 2.6.5.1). Uwzględnienie tych wartości użyteczności wiąże się ze wzrostem ICUR o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego (współczynnik ICER bez zmian). W przypadku zmiany wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia na raportowane w publikacji Buanes 2010¹⁷ wyniki analizy w postaci współczynnika ICUR wzrastają [REDACTED] w porównaniu do analizy podstawowej (współczynnik ICER bez zmian).

Założenie przyjmowania przez chorych 100% rekomendowanych dawek (brak zmniejszania dawki) nab-paklitakselu i gemcytabiny wiąże się ze wzrostem współczynników inkrementalnych o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego, natomiast założenie przyjęcia wszystkich dawek (brak pominięcia dawki) - ze wzrostem o [REDACTED].

Zmiana wszystkich kosztów z wyjątkiem kosztu nab-paklitakselu o $\pm 20\%$ wiąże się ze zmianą ICUR i ICER [REDACTED]. Zmiana kosztów leków stosowanych w II linii o $\pm 50\%$ oraz brak uwzględnienia dodatkowych kosztów leczenia u schyłku życia powoduje zmianę ICUR i ICER o [REDACTED].

Zwiększenie średniej powierzchni ciała do wartości 1,87 m² (średnia w badaniu MPACT) powoduje zwiększenie ICUR i ICER o [REDACTED].

Zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o $\pm 20\%$ powoduje zmianę współczynnika ICUR o [REDACTED] (współczynnik ICER bez zmian).

Skrócenie horyzontu czasowego analizy do 3 lat wiązało się ze zwiększeniem ICER i ICUR o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Przyjęcie 5% stopy dyskontowej na koszty i 0% na efekty wiąże się z największym obniżeniem ICUR i ICER ([REDACTED]) w porównaniu do scenariusza podstawowego. Przyjęcie 0% stopy dyskontowej na koszty i efekty wiąże się z obniżeniem współczynników inkrementalnych o ok. 2% w porównaniu do scenariusza podstawowego, a 5% stopy dyskontowej na koszty i efekty - ze zwiększeniem ICUR i ICER o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmiana modeli dla krzywych przeżycia całkowitego i czasu trwania leczenia powoduje zmianę ICUR i ICER o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego, a zmiana modeli dla krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby powoduje zmianę ICUR i ICER odpowiednio o [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości pokazują, że ICUR i ICER są niewrażliwe na zmianę wszystkich kosztów poza kosztem zakupu nab-paklitakselu, zmianę kosztów leków stosowanych w ramach II linii, zmianę dodatkowych kosztów leczenia u schyłku życia, zmianę spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oraz zmianę modeli dla krzywych przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu trwania leczenia.

3.3.1.1 Perspektywa NFZ

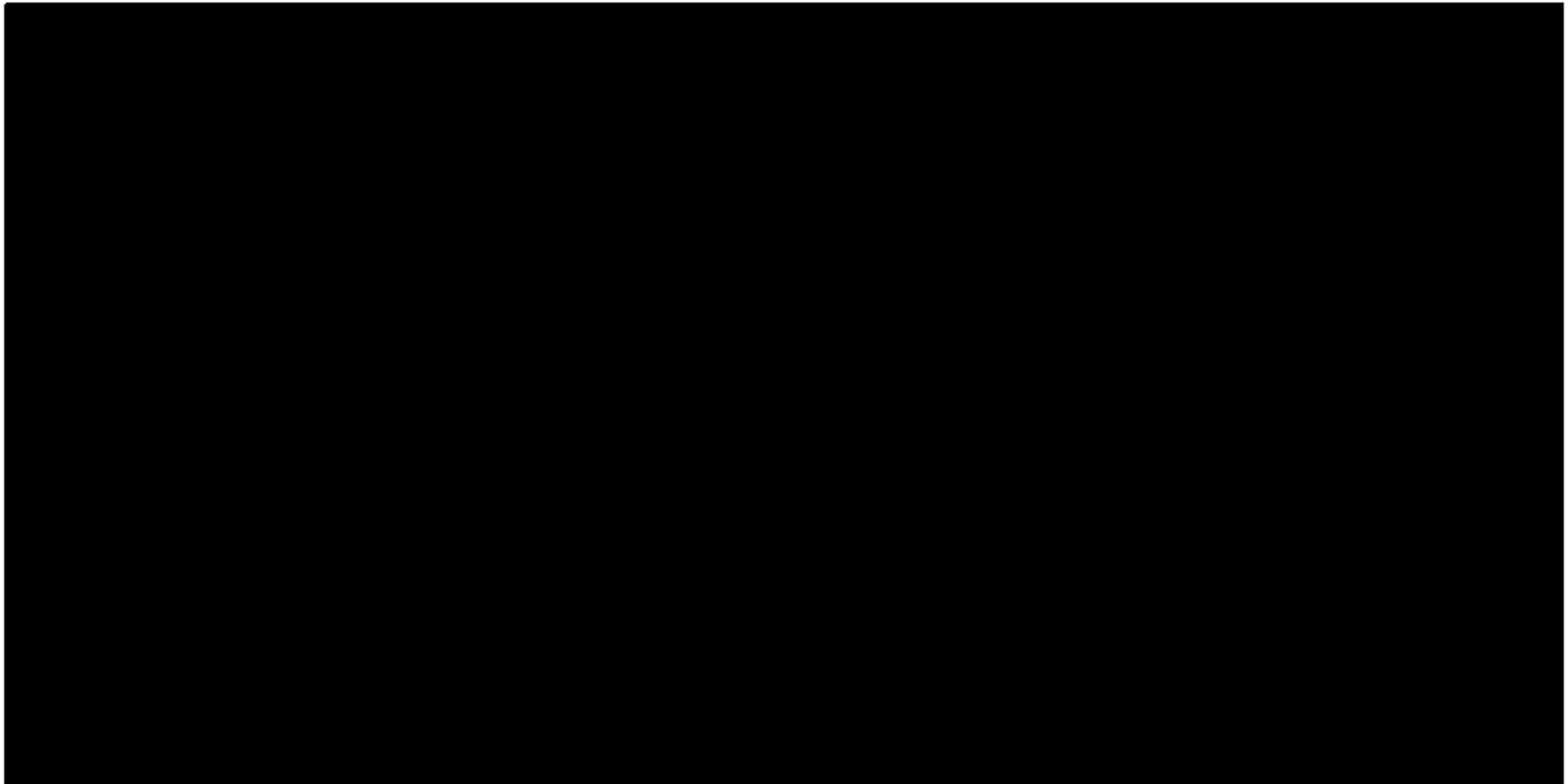
Tab. 42. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (koszty w PLN). Perspektywa NFZ. ██████████.

Scenariusz†	nab-P			G			nab-P vs G				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
scenariusz podstawowy	██████	0,717	0,917	██████	0,561	0,718	██████	0,156	0,198	██████	██████
3-letni horyzont czasowy	██████	0,705	0,901	██████	0,558	0,715	██████	0,147	0,187	██████	██████
p.c.=1,87 m ²	██████	0,717	0,917	██████	0,561	0,718	██████	0,156	0,198	██████	██████
stratyfikowany model gamma dla OS	██████	0,716	0,916	██████	0,562	0,720	██████	0,154	0,196	██████	██████
model gamma dla PFS	██████	0,717	0,917	██████	0,561	0,718	██████	0,156	0,198	██████	██████
stratyfikowany model gamma dla ToT	██████	0,717	0,917	██████	0,561	0,718	██████	0,156	0,198	██████	██████
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD	██████	0,634	0,917	██████	0,496	0,718	██████	0,138	0,198	██████	██████
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD	██████	0,579	0,917	██████	0,453	0,718	██████	0,126	0,198	██████	██████
minimalny spadek użyteczności dla ZN†	██████	0,717	0,917	██████	0,561	0,718	██████	0,156	0,198	██████	██████
maksymalny spadek użyteczności dla ZN†	██████	0,717	0,917	██████	0,561	0,718	██████	0,156	0,198	██████	██████
st. dysk. 0% na koszty i efekty	██████	0,725	0,928	██████	0,565	0,724	██████	0,160	0,204	██████	██████
st. dysk. 5% na koszty i efekty	██████	0,713	0,912	██████	0,559	0,716	██████	0,154	0,196	██████	██████
st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty	██████	0,725	0,928	██████	0,565	0,724	██████	0,160	0,204	██████	██████

Scenariusz†	nab-P			G			nab-P vs G				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
koszty minimalne*	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty maksymalne*	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty minimalne leków w II linii**	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty maksymalne leków w II linii**	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak dodatkowych kosztów opieki u schyłku życia	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak zmniejszenia dawki	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak pominięcia dawki	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■

† szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w rozdziale 2.9.1; PFD - choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD - progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); ZN - zdarzenia niepożądane; ‡zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (o ±20%); * zmiana w wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu (o ±20%); ** zmiana kosztów leków stosowanych w II linii leczenia (o ±50%).

Ryc. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ): nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną vs gemcytabina. ██████████




3.3.1.2 Perspektywa łączna

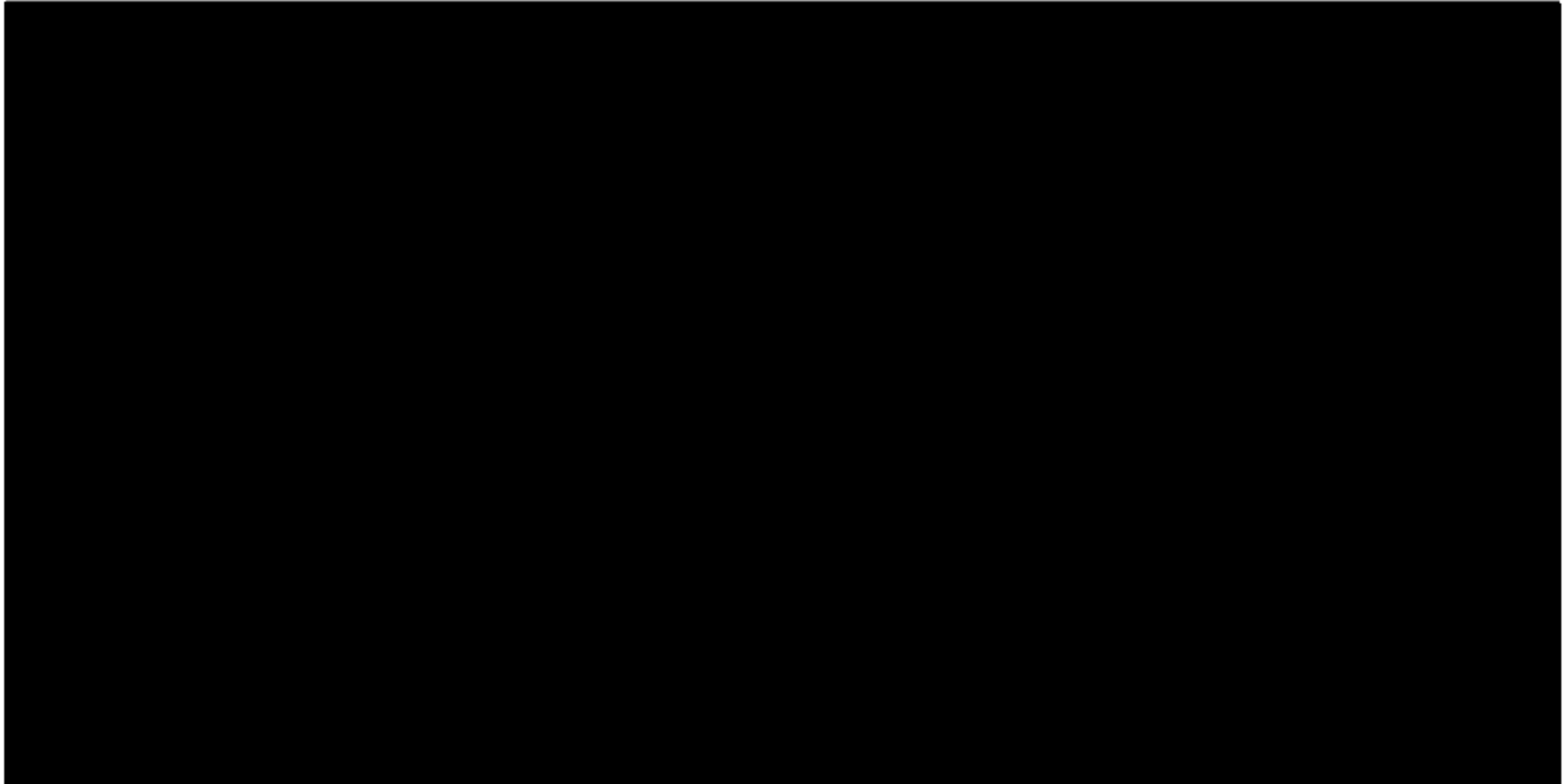
Tab. 43. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (koszty w PLN). Perspektywa łączna.

Scenariusz†	nab-P			G			nab-P vs G				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
scenariusz podstawowy		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
3-letni horyzont czasowy		0,705	0,901		0,558	0,715		0,147	0,187		
p.c.=1,87 m²		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
stratyfikowany model gamma dla OS		0,716	0,916		0,562	0,720		0,154	0,196		
model gamma dla PFS		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
stratyfikowany model gamma dla ToT		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD		0,634	0,917		0,496	0,718		0,138	0,198		
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD		0,579	0,917		0,453	0,718		0,126	0,198		
minimalny spadek użyteczności dla ZN†		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
maksymalny spadek użyteczności dla ZN†		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
st. dysk. 0% na koszty i efekty		0,725	0,928		0,565	0,724		0,160	0,204		
st. dysk. 5% na koszty i efekty		0,713	0,912		0,559	0,716		0,154	0,196		
st. dysk. 5% na koszty i 0% na		0,725	0,928		0,565	0,724		0,160	0,204		

Scenariusz†	nab-P			G			nab-P vs G				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
efekty											
koszty minimalne*	████	0,717	0,917	████	0,561	0,718	████	0,156	0,198	████	████
koszty maksymalne*	████	0,717	0,917	████	0,561	0,718	████	0,156	0,198	████	████
koszty minimalne leków w II linii**	████	0,717	0,917	████	0,561	0,718	████	0,156	0,198	████	████
koszty maksymalne leków w II linii**	████	0,717	0,917	████	0,561	0,718	████	0,156	0,198	████	████
brak dodatkowych kosztów opieki u schyłku życia	████	0,717	0,917	████	0,561	0,718	████	0,156	0,198	████	████
brak zmniejszenia dawki	████	0,717	0,917	████	0,561	0,718	████	0,156	0,198	████	████
brak pominięcia dawki	████	0,717	0,917	████	0,561	0,718	████	0,156	0,198	████	████

† szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w rozdziale 2.9.1; PFD – choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD – progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); ZN – zdarzenia niepożądane; †zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (o ±20%); * zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu (o ±20%); ** zmiana kosztów leków stosowanych w II linii leczenia (o ±50%).

Ryc. 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa łączna): nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną vs gemcytabina. 



3.3.2 Analiza [REDACTED]

W poniższych rozdziałach zebrano wyniki analizy [REDACTED] dla jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania leczenia skojarzonego nab-paklitaksellem i gemcytabiną z leczeniem gemcytabiną w monoterapii, odpowiednio z perspektywy NFZ (rozdział 3.3.2.1) oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta (rozdział 3.3.2.2). Zestawienie wyników analizowanych scenariuszy w odniesieniu do ICUR i ICER przedstawiono na wykresach, odpowiednio z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Wnioski z przeprowadzonej analizy wrażliwości dla obu perspektyw są takie same.

Największy wpływ na współczynniki kosztów-użyteczności w obu rozpatrywanych perspektywach miała zmiana wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia na raportowane w publikacji Muller-Nordhorn 2006¹⁸ (0,65 dla choroby bez progresji i 0,60 dla progresji choroby; szczegółowy opis w rozdz. 2.6.5.1). Uwzględnienie tych wartości użyteczności wiąże się ze wzrostem ICUR o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego (współczynnik ICER bez zmian). W przypadku zmiany wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia na raportowane w publikacji Buanes 2010¹⁷ wyniki analizy w postaci współczynnika ICUR wzrastają o [REDACTED] w porównaniu do analizy podstawowej (współczynnik ICER bez zmian).

Założenie przyjmowania przez chorych 100% rekomendowanych dawek (brak zmniejszania dawki) nab-paklitakselu i gemcytabiny wiąże się ze wzrostem współczynników inkrementalnych o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego, natomiast założenie przyjęcia wszystkich dawek (brak pominięcia dawki) – ze wzrostem o [REDACTED]

Zmiana wszystkich kosztów z wyjątkiem kosztu nab-paklitakselu o $\pm 20\%$ wiąże się ze zmianą ICUR i ICER o [REDACTED]. Zmiana kosztów leków stosowanych w II linii o $\pm 50\%$ oraz brak uwzględnienia dodatkowych kosztów leczenia u schyłku życia powoduje zmianę ICUR i ICER o [REDACTED]

Zwiększenie średniej powierzchni ciała do wartości $1,87 \text{ m}^2$ (średnia w badaniu MPACT) powoduje zwiększenie ICUR i ICER o [REDACTED]

Zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o $\pm 20\%$ powoduje zmianę współczynnika ICUR o [REDACTED] (współczynnik ICER bez zmian).

Skrócenie horyzontu czasowego analizy do 3 lat wiązało się ze zwiększeniem ICER i ICUR o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Przyjęcie 5% stopy dyskontowej na koszty i 0% na efekty wiąże się z największym obniżeniem ICUR i ICER ([REDACTED]) w porównaniu do scenariusza podstawowego. Przyjęcie 0% stopy dyskontowej na koszty i efekty wiąże się z obniżeniem współczynników inkrementalnych o ok. 2% w porównaniu do scenariusza podstawowego, a 5% stopy

dyskontowej na koszty i efekty - ze zwiększeniem ICUR i ICER o ██████ w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmiana modeli dla krzywych przeżycia całkowitego i czasu trwania leczenia powoduje zmianę ICUR i ICER o ██████ w porównaniu do scenariusza podstawowego, a zmiana modeli dla krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby powoduje zmianę ICUR i ICER odpowiednio o ██████.

Wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości pokazują, że ICUR i ICER są niewrażliwe na zmianę wszystkich kosztów poza kosztem zakupu nab-paklitakselu, zmianę kosztów leków stosowanych w ramach II linii, zmianę dodatkowych kosztów leczenia u schyłku życia, zmianę spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oraz zmianę modeli dla krzywych przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu trwania leczenia.

3.3.2.1 Perspektywa NFZ

Tab. 44. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (koszty w PLN). Perspektywa NFZ.

Scenariusz†	nab-P		G		nab-P vs G						
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
scenariusz podstawowy		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
3-letni horyzont czasowy		0,705	0,901		0,558	0,715		0,147	0,187		
p.c.=1,87 m ²		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
stratyfikowany model gamma dla OS		0,716	0,916		0,562	0,720		0,154	0,196		
model gamma dla PFS		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
stratyfikowany model gamma dla ToT		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD		0,634	0,917		0,496	0,718		0,138	0,198		
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD		0,579	0,917		0,453	0,718		0,126	0,198		
minimalny spadek użyteczności dla ZN†		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
maksymalny spadek użyteczności dla ZN†		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
st. dysk. 0% na koszty i efekty		0,725	0,928		0,565	0,724		0,160	0,204		
st. dysk. 5% na koszty i efekty		0,713	0,912		0,559	0,716		0,154	0,196		
st. dysk. 5% na koszty i 0% na		0,725	0,928		0,565	0,724		0,160	0,204		

Scenariusz†	nab-P		G			nab-P vs G					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
efekty											
koszty minimalne*	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty maksymalne*	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty minimalne leków w II linii**	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty maksymalne leków w II linii**	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak dodatkowych kosztów opieki u schyłku życia	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak zmniejszenia dawki	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak pominięcia dawki	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■

† szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w rozdziale 2.9.1; PFD - choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD - progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); ZN - zdarzenia niepożądane; ‡zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (o ±20%); * zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu (o ±20%); ** zmiana kosztów leków stosowanych w II linii leczenia (o ±50%).

Ryc. 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ): nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną vs gemcytabina. [REDACTED]




3.3.2.2 Perspektywa łączna

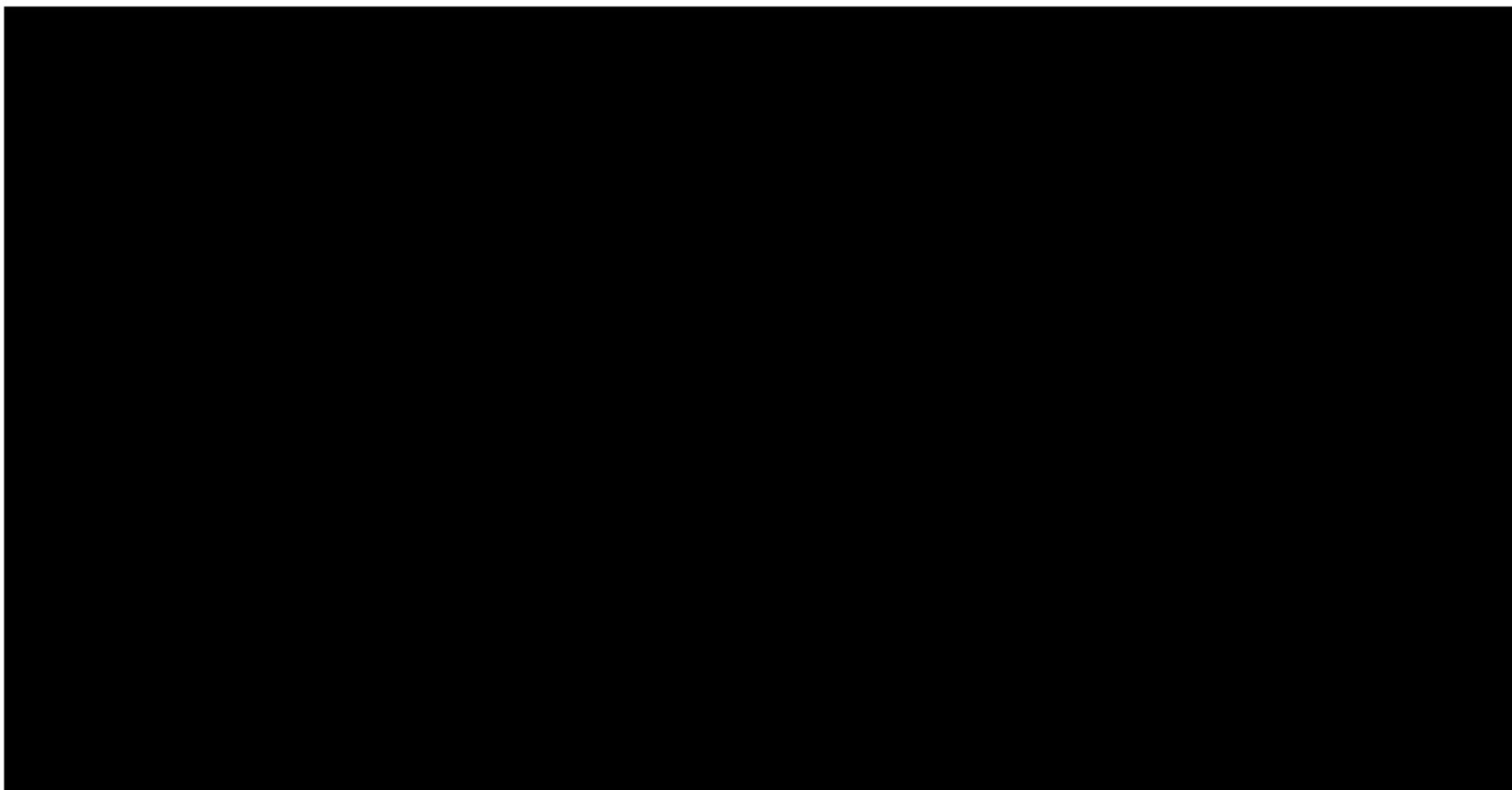
Tab. 45. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (koszty w PLN). Perspektywa łączna.

Scenariusz†	nab-P			G			nab-P vs G				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
scenariusz podstawowy		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
3-letni horyzont czasowy		0,705	0,901		0,558	0,715		0,147	0,187		
p.c.=1,87 m ²		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
stratyfikowany model gamma dla OS		0,716	0,916		0,562	0,720		0,154	0,196		
model gamma dla PFS		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
stratyfikowany model gamma dla ToT		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD		0,634	0,917		0,496	0,718		0,138	0,198		
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD		0,579	0,917		0,453	0,718		0,126	0,198		
minimalny spadek użyteczności dla ZN†		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
maksymalny spadek użyteczności dla ZN†		0,717	0,917		0,561	0,718		0,156	0,198		
st. dysk. 0% na koszty i efekty		0,725	0,928		0,565	0,724		0,160	0,204		
st. dysk. 5% na koszty i efekty		0,713	0,912		0,559	0,716		0,154	0,196		
st. dysk. 5% na koszty i 0% na		0,725	0,928		0,565	0,724		0,160	0,204		

Scenariusz†	nab-P			G			nab-P vs G				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
efekty											
koszty minimalne*	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty maksymalne*	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty minimalne leków w II linii**	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
koszty maksymalne leków w II linii**	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak dodatkowych kosztów opieki u schyłku życia	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak zmniejszenia dawki	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■
brak pominięcia dawki	■	0,717	0,917	■	0,561	0,718	■	0,156	0,198	■	■

† szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w rozdziale 2.9.1; PFD – choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD – progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); ZN – zdarzenia niepożądane; †zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (o ±20%); * zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu (o ±20%); ** zmiana kosztów leków stosowanych w II linii leczenia (o ±50%).

Ryc. 13. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa łączna): nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną vs gemcytabina. 



3.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Dla porównania leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną z leczeniem gemcytabiną w monoterapii wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości (opis analizy patrz rozdz. 2.9.2). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ i łącznej [REDACTED]

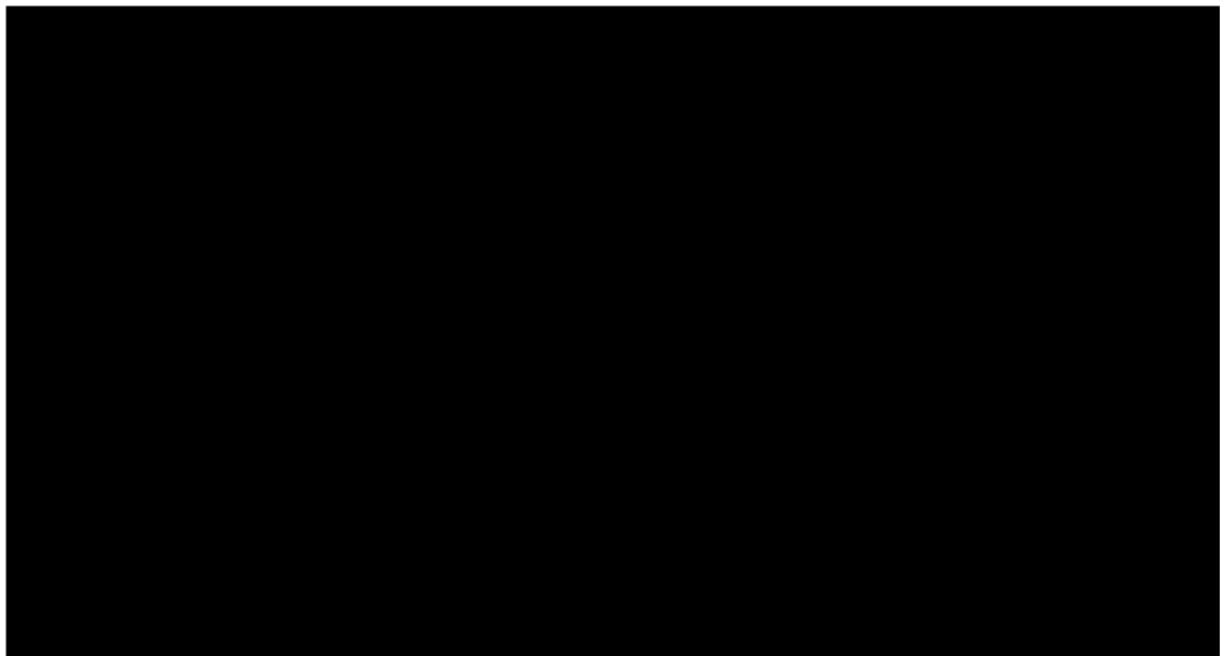
3.4.1 Analiza [REDACTED]

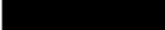
Na poniższych wykresach typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii od różnicy w ich efektach (QALY) w populacji chorych z przerzutowym rakiem trzustki. Wszystkie wyniki mieszczą się [REDACTED]

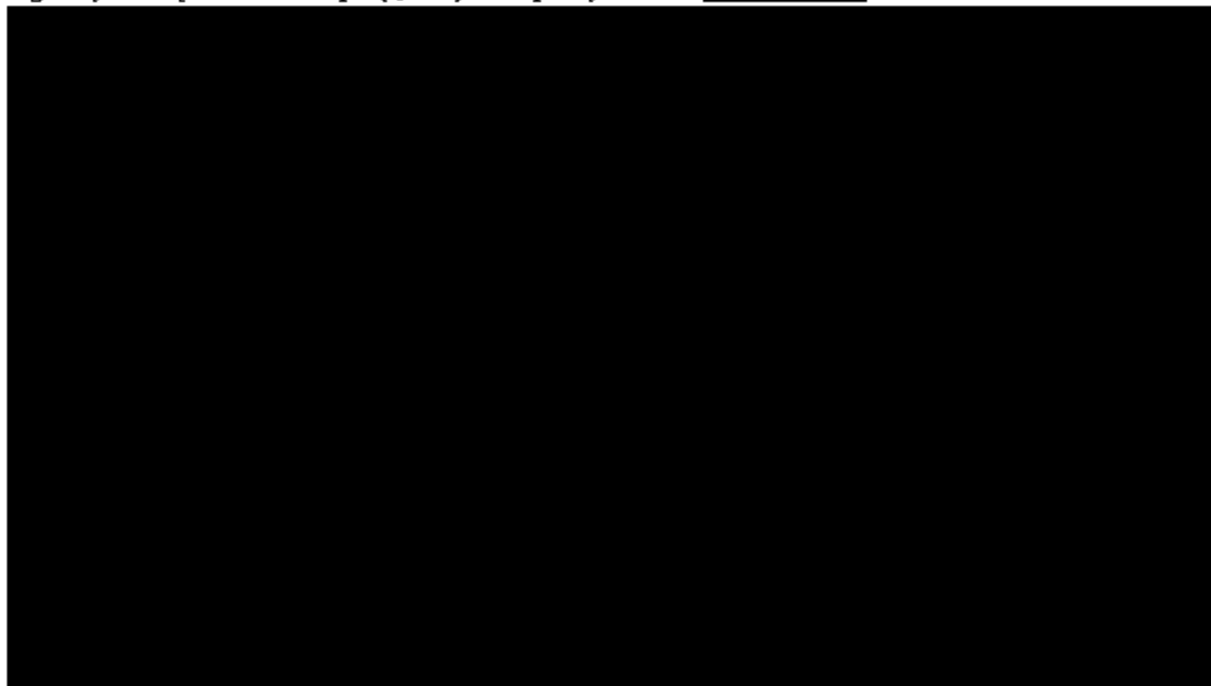
Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że [REDACTED]

Perspektywa NFZ


Ryc. 14. *Scatter plot* dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (PLN/QALY). Perspektywa NFZ. [REDACTED]

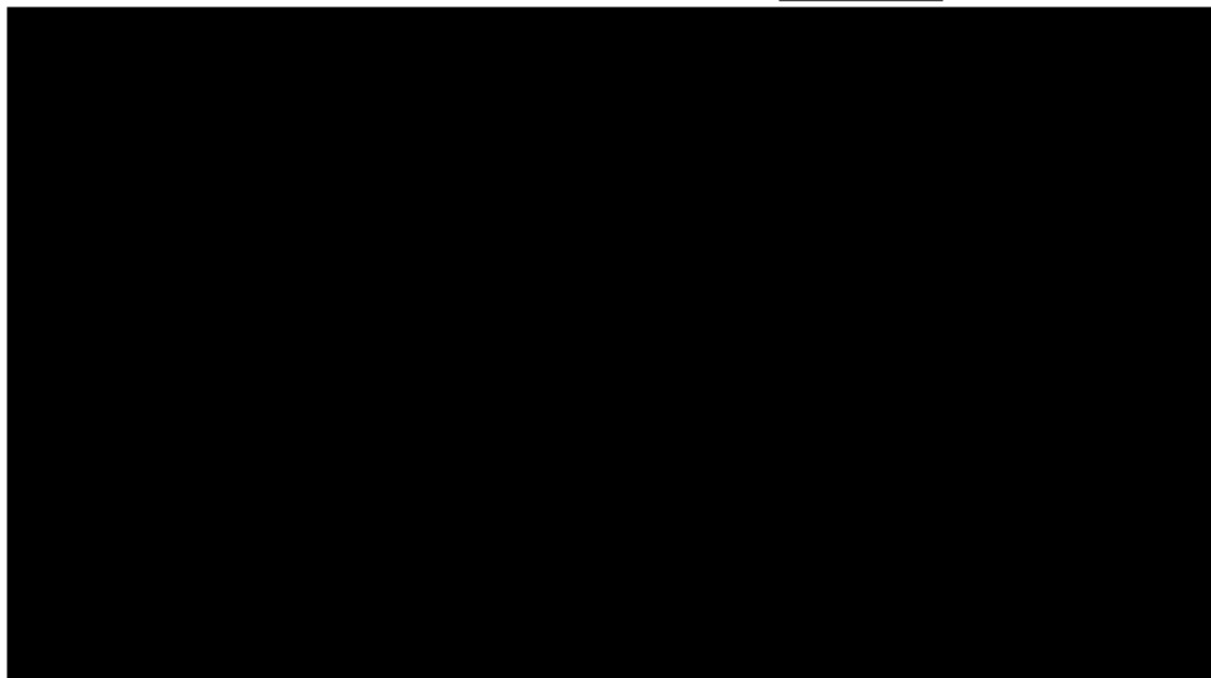


Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (QALY). Perspektywa NFZ. 

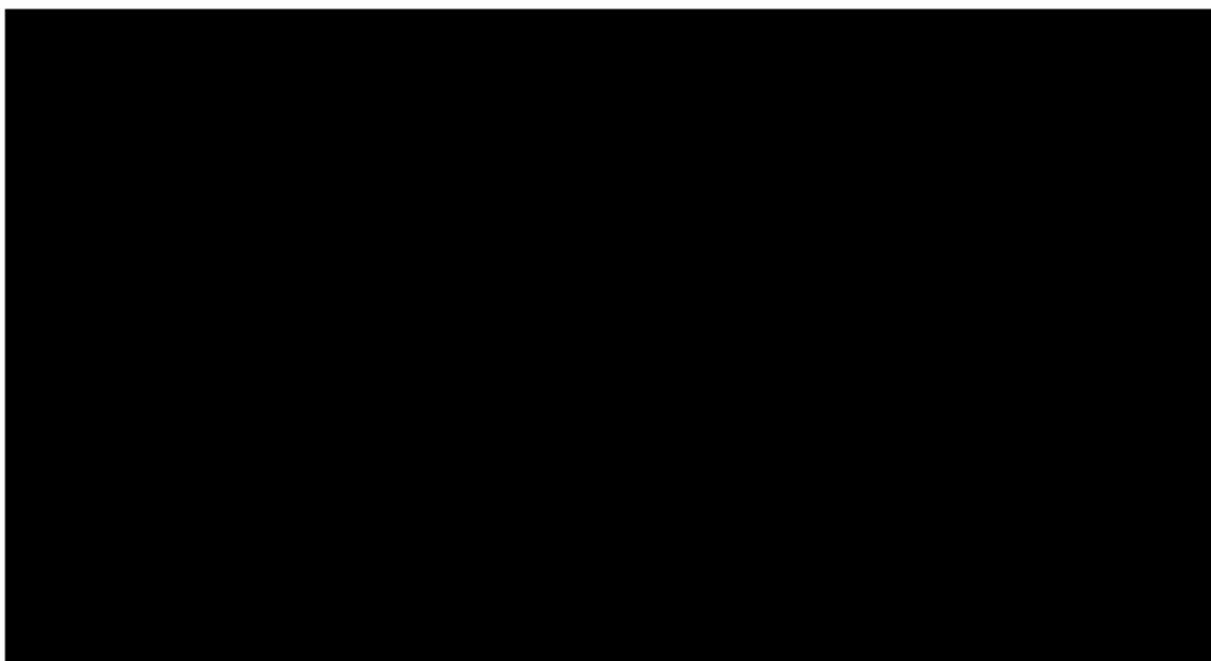


Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Ryc. 16. *Scatter plot* dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (PLN/QALY). Perspektywa łączna. 



Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (QALY). Perspektywa łączna. [REDACTED]



3.4.2 Analiza [REDACTED]

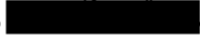
Na poniższych wykresach typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii od różnicy w ich efektach (QALY) w populacji chorych z przerzutowym rakiem trzustki. Wszystkie wyniki mieszczą się [REDACTED]

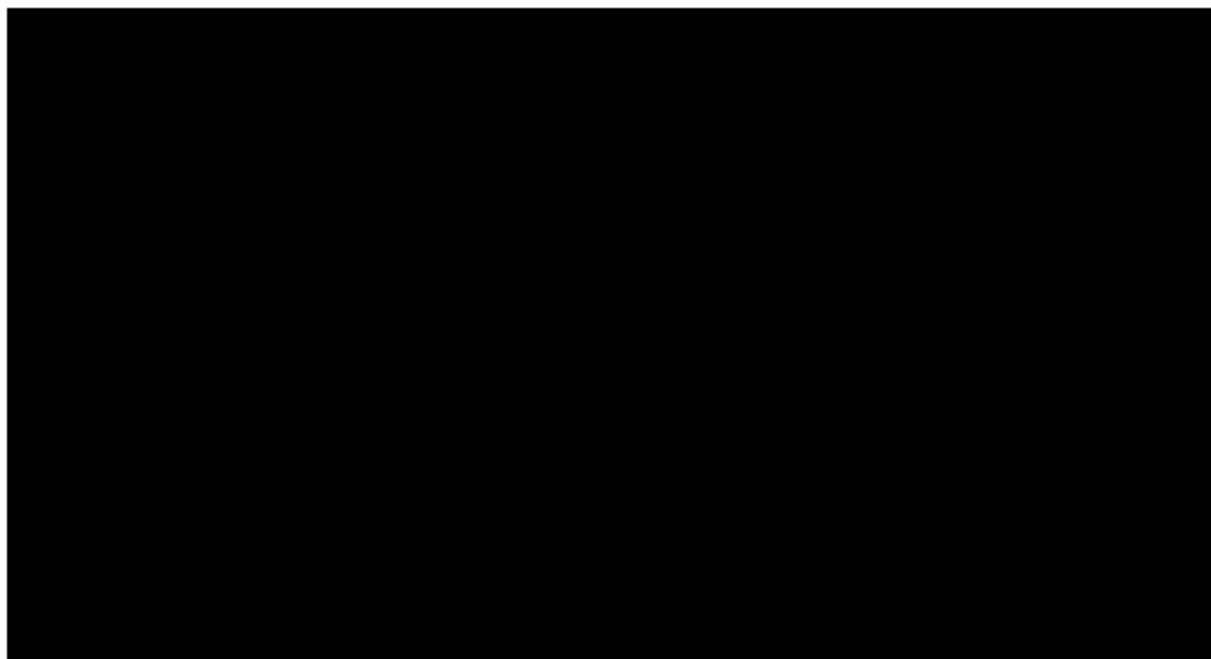
[REDACTED]


Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, [REDACTED]

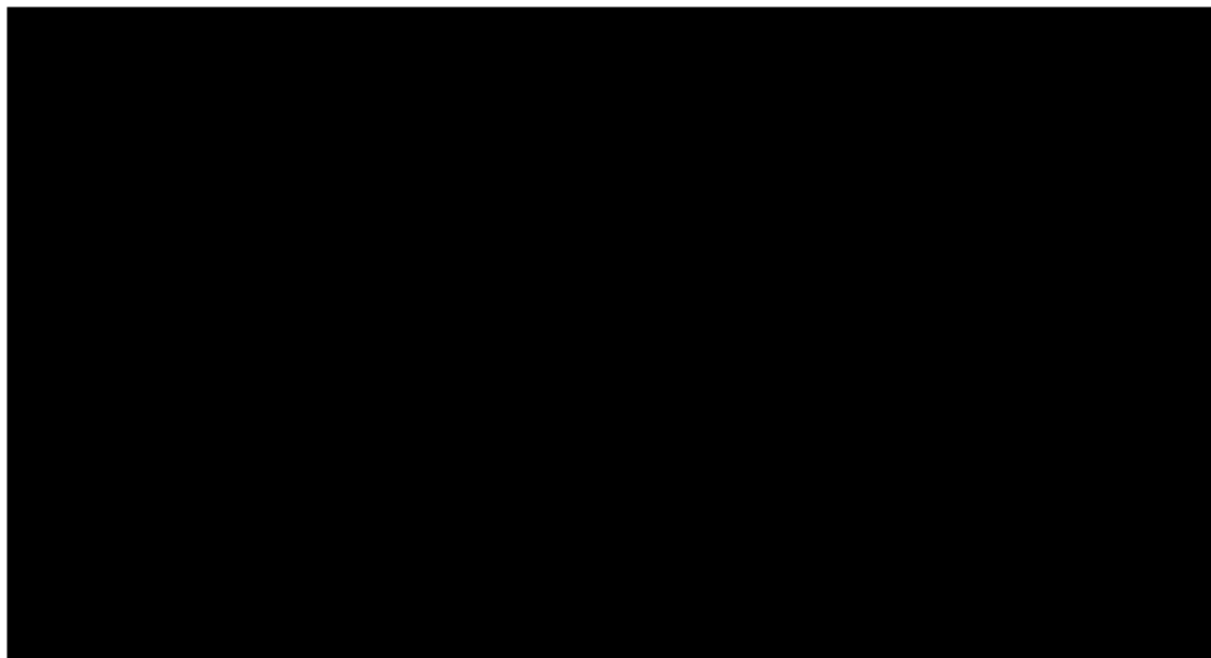
[REDACTED]

Perspektywa NFZ

Ryc. 18. *Scatter plot* dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (PLN/QALY). Perspektywa NFZ. 

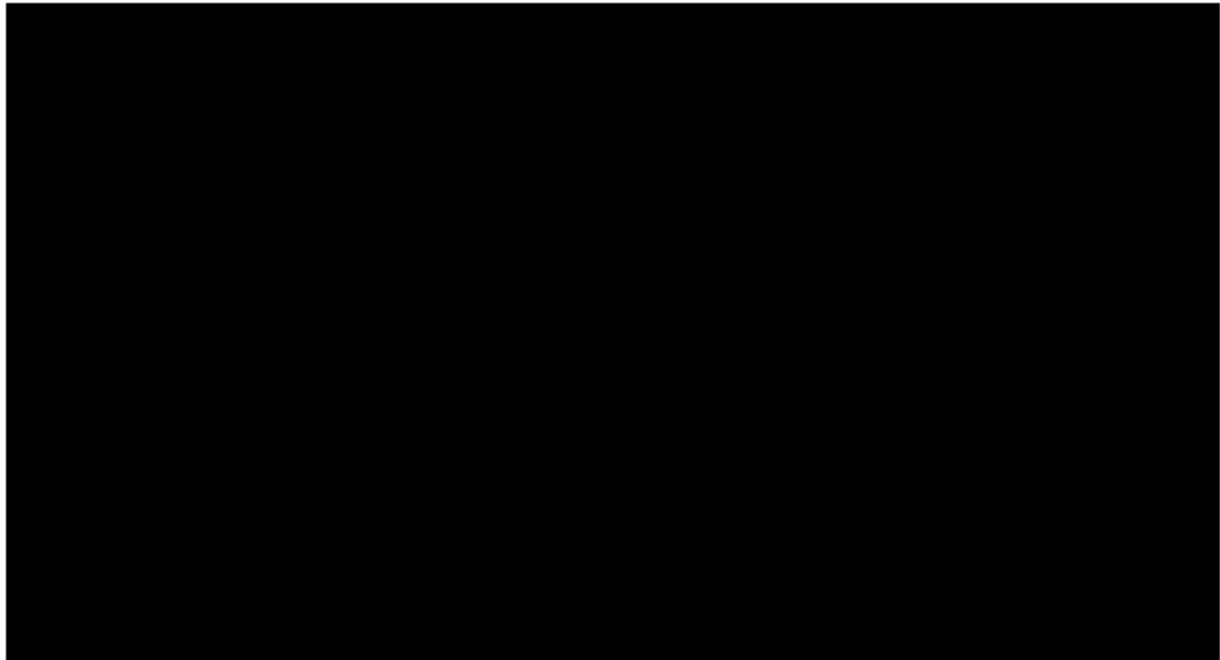


Ryc. 19. Krzywa akceptowalności dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (QALY). Perspektywa NFZ. 

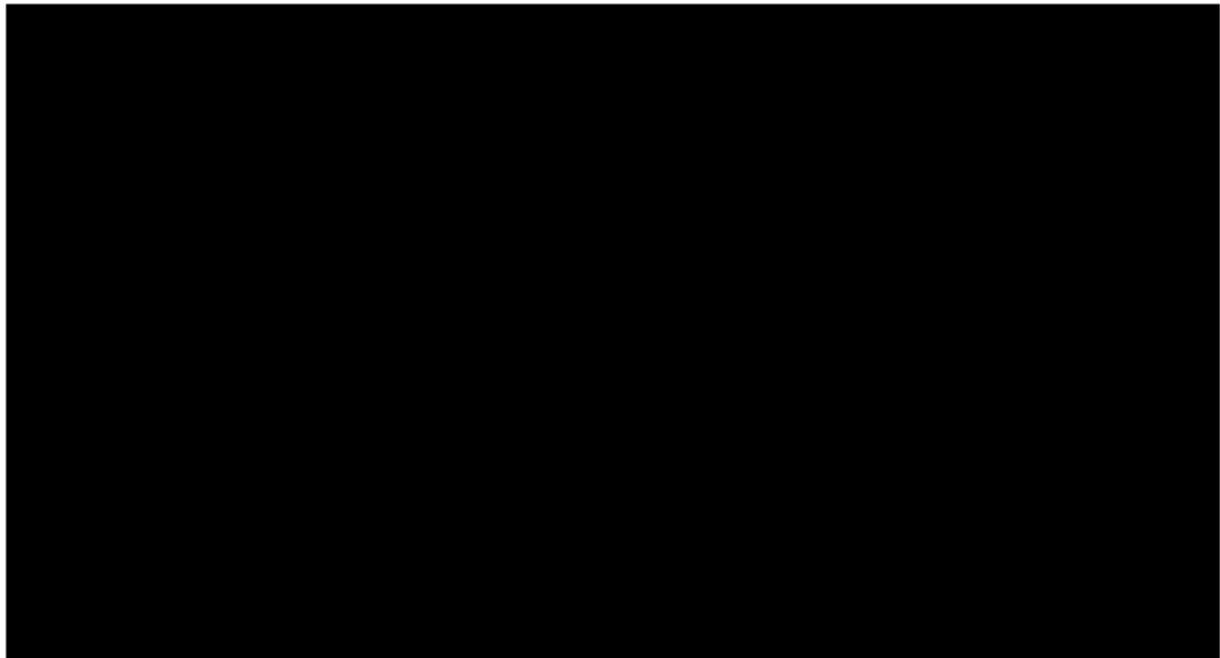


Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Ryc. 20. *Scatter plot* dla nab-paklitaxelu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (PLN/QALY). Perspektywa łączna. [REDACTED]



Ryc. 21. Krzywa akceptowalności dla nab-paklitaxelu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (QALY). Perspektywa łączna. [REDACTED]



3.5 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań⁶, w niniejszym rozdziale oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDACTED], przy której koszt dodatkowego roku życia oraz koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 119 577 PLN/QALY (PLN/LYG).³⁷

W rozdz. 3.5.1 i 3.5.2 przedstawiono wyniki scenariusza podstawowego, [REDACTED]. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ ([REDACTED]) oraz z perspektywy łącznej NFZ i chorego ([REDACTED]).

Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3.5.3. [REDACTED]

3.5.1 Analiza [REDACTED]

3.5.1.1 Perspektywa NFZ

Osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z [REDACTED]

Tab. 46. Oszacowanie ceny progowej analizy przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. [REDACTED] Perspektywa NFZ.

Wyniki	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.1.2 Perspektywa łączna

Osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z [REDACTED]

Tab. 47. Oszacowanie ceny progowej analizy przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. [REDACTED] Perspektywa łączna NFZ i chorego.

Wyniki	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.2 Analiza [REDACTED]

3.5.2.1 Perspektywa NFZ

Osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z [REDACTED]

Tab. 48. Oszacowanie ceny progowej analizy przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. [REDACTED] Perspektywa NFZ.

Wyniki	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.2.2 Perspektywa łączna

Osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z [REDACTED]

Tab. 49. Oszacowanie ceny progowej analizy przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. [REDACTED] Perspektywa łączna NFZ i chorego.

Wyniki	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.3 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Analizę progową przeprowadzono również dla scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 2.9.1. [REDACTED]

3.5.3.1 Analiza [REDACTED]

3.5.3.1.1 Perspektywa NFZ

Tab. 50. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. Perspektywa NFZ. [REDACTED].

Scenariusz†	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
scenariusz podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
3-letni horyzont czasowy	[REDACTED]	[REDACTED]
p.c.=1,87 m ²	[REDACTED]	[REDACTED]
stratyfikowany model gamma dla OS	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz†	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
model gamma dla PFS		
stratyfikowany model gamma dla ToT		
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD		
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD		
minimalny spadek użyteczności dla ZN†		
maksymalny spadek użyteczności dla ZN†		
st. dysk. 0% na koszty i efekty		
st. dysk. 5% na koszty i efekty		
st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty		
koszty minimalne*		
koszty maksymalne*		
koszty minimalne leków w II linii**		
koszty maksymalne leków w II linii**		
brak dodatkowych kosztów opieki u schyłku życia		
brak zmniejszenia dawki		
brak pominięcia dawki		

† szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w rozdziale 2.9.1; PFD - choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD - progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); ZN - zdarzenia niepożądane; ‡ zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (o $\pm 20\%$); * zmiana w wszystkich kosztach poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu (o $\pm 20\%$); ** zmiana kosztów leków stosowanych w II linii leczenia (o $\pm 50\%$).

3.5.3.1.2 Perspektywa łączna

Tab. 51. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. Perspektywa łączna NFZ i chorego.

Scenariusz†	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
scenariusz podstawowy		
3-letni horyzont czasowy		
p.c.=1,87 m ²		
stratyfikowany model gamma dla OS		
model gamma dla PFS		
stratyfikowany model gamma dla ToT		
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD		
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD		

Scenariusz†	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
minimalny spadek użyteczności dla ZN†	████	████
maksymalny spadek użyteczności dla ZN†	████	████
st. dysk. 0% na koszty i efekty	████	████
st. dysk. 5% na koszty i efekty	████	████
st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty	████	████
koszty minimalne*	████	████
koszty maksymalne*	████	████
koszty minimalne leków w II linii**	████	████
koszty maksymalne leków w II linii**	████	████
brak dodatkowych kosztów opieki u schyłku życia	████	████
brak zmniejszenia dawki	████	████
brak pominięcia dawki	████	████

† szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w rozdziale 2.9.1; PFD – choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD – progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); ZN – zdarzenia niepożądane; ‡zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (o ±20%); * zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu (o ±20%); ** zmiana kosztów leków stosowanych w II linii leczenia (o ±50%).

3.5.3.2 Analiza ██████████

3.5.3.2.1 Perspektywa NFZ

Tab. 52. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. Perspektywa NFZ. ██████████.

Scenariusz†	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
scenariusz podstawowy	████	████
3-letni horyzont czasowy	████	████
p.c.=1,87 m ²	████	████
stratyfikowany model gamma dla OS	████	████
model gamma dla PFS	████	████
stratyfikowany model gamma dla ToT	████	████
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD	████	████
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD	████	████
minimalny spadek użyteczności dla ZN†	████	████
maksymalny spadek użyteczności dla ZN†	████	████

Scenariusz†	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
st. dysk. 0% na koszty i efekty	██████	██████
st. dysk. 5% na koszty i efekty	██████	██████
st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty	██████	██████
koszty minimalne*	██████	██████
koszty maksymalne*	██████	██████
koszty minimalne leków w II linii**	██████	██████
koszty maksymalne leków w II linii**	██████	██████
brak dodatkowych kosztów opieki u schyłku życia	██████	██████
brak zmniejszenia dawki	██████	██████
brak pominięcia dawki	██████	██████

† szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w rozdziale 2.9.1; PFD - choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD - progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); ZN - zdarzenia niepożądane; ‡ zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (o $\pm 20\%$); * zmiana w wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu (o $\pm 20\%$); ** zmiana kosztów leków stosowanych w II linii leczenia (o $\pm 50\%$).

3.5.3.2.2 Perspektywa łączna

Tab. 53. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. Perspektywa NFZ i chorego. ██████████

Scenariusz†	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
scenariusz podstawowy	██████	██████
3-letni horyzont czasowy	██████	██████
p.c.=1,87 m ²	██████	██████
stratyfikowany model gamma dla OS	██████	██████
model gamma dla PFS	██████	██████
stratyfikowany model gamma dla ToT	██████	██████
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD	██████	██████
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD	██████	██████
minimalny spadek użyteczności dla ZN†	██████	██████
maksymalny spadek użyteczności dla ZN†	██████	██████
st. dysk. 0% na koszty i efekty	██████	██████
st. dysk. 5% na koszty i efekty	██████	██████
st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty	██████	██████
koszty minimalne*	██████	██████

Scenariusz†	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do pierwotnej ceny zbytu netto, %
koszty maksymalne*	■	■
koszty minimalne leków w II linii**	■	■
koszty maksymalne leków w II linii**	■	■
brak dodatkowych kosztów opieki u schyłku życia	■	■
brak zmniejszenia dawki	■	■
brak pominięcia dawki	■	■

† szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w rozdziale 2.9.1; PFD – choroba bez progresji (ang. *progression-free disease*); PD – progresja choroby (ang. *Progressive Disease*); ZN – zdarzenia niepożądane; ‡zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (o $\pm 20\%$); * zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu (o $\pm 20\%$); ** zmiana kosztów leków stosowanych w II linii leczenia (o $\pm 50\%$).

4 Ograniczenia

Większa skuteczność leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii została wykazana w randomizowanym badaniu III fazy - MPACT (większa mediana przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji u chorych leczonych nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną),⁵ z którego pochodzą kluczowe dane kliniczne użyte w modelu. Populacja chorych w badaniu nie jest reprezentatywną grupą chorych w Polsce, co może być uznane za ograniczenie analizy, ale ze względu na przeprowadzenie badania w 11 państwach, należy przyjąć, że ograniczenie to nie powoduje istotnego obciążenia błędem i daje podstawy do wiarygodnego wnioskowania.

Zaletą analizy jest oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej.^{†††} Koszty użyte w niniejszej analizie są aktualne na maj-czerwiec 2015 r. i uwzględniają obwieszczenie MZ określające warunki refundacji leków obowiązujące od 1 maja 2015 r.. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zmian Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz aktualizacji wykazu leków refundowanych (co 2 m-ce), koszty i wyceny technologii mogą się zmieniać. Niepewność oszacowanych wyników testowano w analizie wrażliwości, przyjmując alternatywne wartości parametrów kosztowych (zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym nab-paklitakselu o $\pm 20\%$). Nie analizowano scenariusza, w którym zmieniano koszt jednostkowy nab-paklitakselu ze względu na jednoznacznie ustalony koszt tej substancji czynnej.

Ze względu na dublowanie kosztów leków i niektórych zabiegów w ramach opieki u schyłku życia względem opieki paliatywnej/objawowej, w analizie wrażliwości założono brak dodatkowych kosztów związanych z opieką u schyłku życia.

Ze względu na przyjętą skuteczność ocenianą w całkowitym okresie obserwacji w badaniu MPACT (obejmującym również ściśle określoną II linię leczenia) oraz uwzględnienie w analizie leków stosowanych w ramach II linii zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce, wykonano również analizę zmiany wszystkich kosztów leków stosowanych w II linii o $\pm 50\%$. Dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną koszty leków stosowanych w ramach II linii stanowią [REDAKTOWANO] kosztów całkowitych, natomiast dla gemcytabiny w monoterapii - [REDAKTOWANO]. Zmiana tych kosztów o $\pm 50\%$ powoduje

^{†††} Z powodu złożonej formy oceny zużycia zasobów w leczeniu chorych z rakiem trzustki na podstawie badania ankietowego, zestawienia dotyczące zużytych zasobów i szacowania kosztów na ich podstawie znajdują się w osobnym dokumencie w formacie arkusza kalkulacyjnego Excel: [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] *Badanie ankietowe. Zużycie zasobów medycznych w leczeniu I linii chorych na raka trzustki z przerzutami. Warszawa, czerwiec 2015.*

zmianę ICUR i ICER o ██████, co dowodzi, że koszty leków stosowanych w II linii nie są parametrem istotnie wpływającym na wynik końcowy.

W ramach scenariuszy analizy wrażliwości testowano także niepewne parametry dotyczące stopy dyskontowej, przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu trwania leczenia, użyteczności stanów zdrowia, spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, powierzchni ciała chorych oraz intensywności dawkowania leków stosowanych w I linii (nab-paklitakselu i gemcytabiny). Największe różnice obserwowano dla alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia (zmiana ICUR o ██████ w porównaniu do scenariusza podstawowego), jednak dane uwzględnione w scenariuszu podstawowym (publikacja Romanus 2012) wydają się być najbardziej wiarygodne.

Ograniczeniem przyjętych wartości użyteczności raportowanych w publikacji Romanus 2012 jest szacowanie wyników przy pomocy norm użyteczności dla populacji USA. Dane te uznano jednak za najbardziej wiarygodne ze względu na większą populację chorych (choroba stabilna n=92, progresja choroby n=52) niż w pozostałych odnalezionych badaniach (15 chorych w badaniu Buanes 2010 i 45 chorych w badaniu Muller-Nordhorn 2006) i osobne raportowanie wartości użyteczności dla choroby stabilnej i progresji choroby.

Inne ograniczenia modelu dotyczą założeń wartości utraty użyteczności dla części zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3 stopnia i cięższe, występujące u ponad 5% chorych w każdym ramieniu w badaniu MPACT. Dodatkowo listę zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 występujących u ponad 2% chorych przedstawiono kilku lekarzom, których poproszono o zidentyfikowanie jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Podejście to zastosowano w celu zapewnienia, że wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane, uważane za mające istotne skutki ekonomiczne zostaną uwzględnione w modelu. W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano publikacji opisujących utraty użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych w docelowej populacji chorych z rakiem trzustki. W analizie wykorzystano dane dotyczące oszacowań utraty użyteczności na podstawie publikacji uwzględnionych we wcześniejszych wnioskach HTA BresMed. Dla niektórych zdarzeń niepożądanych nie zidentyfikowano żadnych publikacji (leukopenia, czuciowa neuropatia obwodowa, astenia, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia) i założono, że spadek użyteczności będzie taki sam, jak w przypadku innego zdarzenia niepożądanego. Ponadto, założono, że odwodnienie i spadek apetytu nie są związane ze spadkiem użyteczności. W analizie wrażliwości wykazano, że zmiana spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o $\pm 20\%$ powoduje zmianę współczynnika ICUR o ██████ (współczynnik ICER bez zmian).

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia QALY oraz prognozy opłacalności w kontekście onkologii. Według autorów publikacji Garau 2011 stosowanie QALY związane jest z

ograniczoną możliwością odzwierciedlenia istotnych korzyści zdrowotnych leczenia stosowanego u chorych onkologicznych.³⁸ EQ-5D, tj. miara jakości życia zależnej od zdrowia u dorosłych chorych preferowana przez NICE, jest względnie niewrażliwa na zmiany stanu zdrowia chorych onkologicznych. W 2009 r. NICE wydał dokument dotyczący oceny terapii wydłużających życie, stosowanych u schyłku życia.³⁹ Stwierdzono w nim, że w szczególnych przypadkach terapie te mogą być zarekomendowane, pomimo iż ich inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności przekracza górną granicę zakresu normalnie akceptowanego przez Komitet Oceniający. Przepisy te są od tego czasu stosowane dla terapii stosowanych w różnych nowotworach.

5 Dyskusja

Skuteczność nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii w populacji chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki została wykazana w randomizowanym badaniu klinicznym MPACT (patrz: *Analiza kliniczna*).⁴⁰ W niniejszej analizie kosztów-użyteczności porównano leczenie skojarzone nab-paklitaksem i gemcytabiną ze stosowaniem gemcytabiny w monoterapii, przy zastosowaniu modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę. W modelu wykorzystano dane z badania MPACT, a wykorzystane techniki modelowania oparto na danych z poziomu pojedynczego chorego, które są powszechnie akceptowalne.

W scenariuszu podstawowym modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.⁷ Z powodu złego rokowania i dużej umieralności chorych z rakiem trzustki, a także biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzi do modelu w wieku ok. 63 lat (zgodnie z medianą wieku w badaniu MPACT),⁵ uznano 10-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. Ze względu na niepewny charakter parametru w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną długość horyzontu czasowego odpowiadającą długości obserwacji chorych w badaniu MPACT (3 lata).

Miarą kosztów był koszt opieki zdrowotnej specyficzny dla polskiego systemu ochrony zdrowia (aktualny na maj-czerwiec 2015 uwzględniający obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków od 1 maja 2015 r.), przy koszcie nab-paklitakselu na poziomie [REDACTED] brutto za opakowanie 100 mg (cena hurtowa brutto, [REDACTED], dane Wnioskodawcy), co odpowiada kosztowi [REDACTED] za mg leku z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Miarą skuteczności były lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz dodatkowo lata życia (LYG). Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów efektywności i kosztów użyteczności, odpowiednio ICER i ICUR.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i chorego.

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

W ramieniu nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną przeważającą część kosztów generowanych w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy stanowią koszty

[REDACTED]

[REDACTED]. Największy wpływ na różnicę w kosztach generowanych w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy pomiędzy porównywanymi terapiami mają

[REDACTED]

Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną wiązało się z większym wzrostem długości lat życia i lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu ze stosowaniem gemcytabiny w monoterapii. Koszt dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED] a koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na [REDACTED]

Pomimo korzyści klinicznych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała względną stabilność wyników. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] mieściły się w zakresie [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wrażliwości największy wpływ na współczynniki kosztów-użyteczności [REDACTED] miała zmiana wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia

(uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności wiąże się ze wzrostem ICUR o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego w zależności od wybranego źródła – Muller-Nordhorn 2006¹⁸ lub badania Buanes 2010¹⁷). Dane uwzględnione w scenariuszu podstawowym (publikacja Romanus 2012) wydają się jednak być najbardziej wiarygodne ze względu na większą populację chorych niż w pozostałych odnalezionych badaniach (wyniki przeglądu systematycznego badań użyteczności patrz rozdz. 2.8.2) i osobne raportowanie wartości użyteczności dla choroby stabilnej i progresji choroby.

Założenie przyjmowania przez chorych 100% rekomendowanych dawek (brak zmniejszania dawki) nab-paklitakselu i gemcytabiny wiąże się ze wzrostem współczynników inkrementalnych o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego, natomiast założenie przyjęcia wszystkich dawek (brak pominięcia dawki) – ze wzrostem o [REDACTED]. Zwiększenie średniej powierzchni ciała do wartości 1,87 m² (średnia w badaniu MPACT) powoduje zwiększenie ICUR i ICER o [REDACTED]

Wyniki analizy nie były wrażliwe na zmianę wszystkich kosztów poza kosztem zakupu nab-paklitakselu (zmiana współczynników inkrementalnych jedynie o [REDACTED] [REDACTED]), zmianę kosztów leków stosowanych w ramach II linii i pominięcie dodatkowych kosztów leczenia u schyłku życia (zmiana współczynników inkrementalnych o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego), zmianę spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (zmiana ICUR o [REDACTED]) oraz zmianę modeli dla krzywych przeżycia całkowitego (zmiana współczynników inkrementalnych o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego) oraz zmianę modeli dla krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (zmiana ICUR i ICER odpowiednio o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego).

Skrócenie horyzontu czasowego analizy do 3 lat wiązało się ze zwiększeniem ICER i ICUR o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Obniżenie stopy dyskontowej na wyniki zdrowotne jest czynnikiem skutkującym poprawą jakości życia, jak i długości życia. Przyjęcie 5% stopy dyskontowej na koszty i 0% na efekty wiąże się z największym obniżeniem ICUR i ICER ([REDACTED]) w porównaniu do scenariusza podstawowego. Przyjęcie 0% stopy dyskontowej na koszty i efekty wiąże się z obniżeniem współczynników inkrementalnych o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego, a 5% stopy dyskontowej na koszty i efekty – ze zwiększeniem ICUR i ICER o [REDACTED] w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy, prawdopodobieństwo opłacalności leczenia skojarzonego nab-paklitaksellem i gemcytabiną w porównaniu ze stosowaniem gemcytabiny w monoterapii w odniesieniu do kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [REDACTED]

[REDACTED] Próg opłacalności terapii zgodnie z AOTMiT wynosi w Polsce 119 577 PLN/QALY.

Ze względu na wydłużenie życia poniżej 3 miesięcy nab-paklitaxsel nie spełnia wszystkich kryteriów *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* do kwalifikacji do terapii tzw. *end of life*, tj.:

- oczekiwana długość życia <24 miesiące,
- leczenie wydłuża życia o co najmniej 3 miesiące w porównaniu do obecnej terapii,
- brak leczenia przynoszącego porównywalne korzyści,
- mała liczba pacjentów.⁴¹

Progiem opłacalności wg NICE, przy którym istnieje największe prawdopodobieństwo pozytywnej decyzji agencji jest 30 tys. GBP/QALY. Zgodnie z podejściem NICE odnośnie terapii końca życia (ang. *end-of-life treatment*) decyzje dotyczące takich leków powinny opierać się o wyższe inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności (50 tys. GBP/QALY).³⁹ [REDACTED]

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (patrz rozdz. 2.8.1) odnaleziono 2 pełne opublikowane teksty, 4 abstrakty konferencyjne i 1 raport agencji HTA oceniające stosowanie nab-paklitaxselu w populacji chorych z rakiem trzustki. W przypadku publikacji pełnotekstowej Gharaibeh 2015 stanowiącej ocenę kosztów-efektywności nab-paklitaxselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki w Wielkiej Brytanii, inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności oszacowano na poziomie 30 367 GBP/LYG i 78 086 GBP/QALY. Autorzy analizy wnioskuje o opłacalności nab-paklitaxselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii, pomimo tego, iż otrzymane wyniki znajdują się powyżej progu opłacalności oraz podkreślają wydłużanie przeżycia chorych w przypadku leczenia nab-paklitaxselem w skojarzeniu z gemcytabiną. Również autorzy publikacji pełnotekstowej Carrato 2015³⁰ (analiza z perspektywy płatnika w Hiszpanii) wnioskuje, że skojarzenie nab-paklitaxselu z gemcytabiną jest opcją skuteczną i dobrze tolerowaną (może stanowić nowe leczenie standardowe) oraz może być uznana za opłacalną kosztowo.

6 Wyniki końcowe

Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności (perspektywa NFZ, ██████████):

- Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na uzyskanie dodatkowych 0,198 lat życia w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii.
- Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na uzyskanie dodatkowych 0,156 lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii.
- Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy związane ze stosowaniem leczenia skojarzonego nab-paklitakselem i gemcytabiną w porównaniu ze stosowaniem gemcytabiny w monoterapii wyniosły ██████████.
- Koszt dodatkowego roku życia oszacowano na: ██████████.
- Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na: ██████████.
- Osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z ██████████.
- Wyniki z perspektywy łącznej NFZ i chorego są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (perspektywa NFZ, ██████████):

- Wszystkie wygenerowane inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności mieszczą się ██████████.
- Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności nab-paklitakselu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte ██████████.

Deterministyczna analiza wrażliwości (perspektywa NFZ, ██████████):

- Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała względną stabilność wyników.

- [REDACTED], największy wpływ na współczynniki kosztów-użyteczności miała zmiana wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, założenie przyjmowania przez chorych 100% rekomendowanych dawek (brak zmniejszania dawki) nab-paklitakselu i gemcytabiny, założenie przyjęcia wszystkich dawek (brak pominięcia dawki) oraz zwiększenie średniej powierzchni ciała.
 - o Przyjęcie średniej powierzchni ciała na poziomie 1,87 m² powoduje zwiększenie współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności o [REDACTED]
- Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]
- Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]
- Wyniki z perspektywy łącznej NFZ i chorego są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

7 Podsumowanie

W celu ekonomicznej oceny stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii w I linii leczenia dorosłych chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki zastosowano model dostarczony przez producenta leku opracowany przez firmę BresMed. Parametry modelu były oparte na danych klinicznych (badanie MPACT), wynikach ankiety skierowanej do polskiego eksperta w dziedzinie onkologii kliniczne (parametry kosztowe), opublikowanych danych literaturowych i wewnętrznych danych Wnioskodawcy.

Miarą kosztów był koszt opieki zdrowotnej specyficzny dla polskiego systemu ochrony zdrowia, a miarą skuteczności były lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz dodatkowo lata życia (LYG). Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów efektywności i kosztów użyteczności, odpowiednio ICER i ICUR.

W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy łącznej Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i chorego. Wyniki przedstawiono

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z badania MPACT bezpośrednio porównującego stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną ze stosowaniem gemcytabiny w monoterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z przerzutowym rakiem trzustki oraz dokładne oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii specjalisty w dziedzinie onkologii (będącej przedmiotem analizy wrażliwości).

Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na uzyskanie dodatkowych 0,198 roku życia w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii przy

. Koszt dodatkowego roku życia oszacowano na:

Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną pozwala na uzyskanie dodatkowych 0,156 lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do stosowania gemcytabiny w monoterapii. Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na:

(wyniki z perspektywy NFZ).

Wyniki z perspektywy łącznej NFZ i chorego są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

Największy wpływ na współczynniki kosztów-użyteczności dla analizy [REDACTED] miały: zmiana wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, założenie przyjmowania przez chorych 100% rekomendowanych dawek (brak zmniejszania dawki) nab-paklitakselu i gemcytabiny, założenie przyjęcia wszystkich dawek (brak pominięcia dawki) oraz zwiększenie średniej powierzchni ciała.

Próg opłacalności terapii zgodnie z AOTMiT wynosi w Polsce 119 577 PLN/QALY. Próg opłacalności wg *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), przy którym istnieje największe prawdopodobieństwo pozytywnej decyzji agencji jest na poziomie ok. 30 tys. GBP/QALY. Zgodnie z podejściem NICE odnośnie terapii końca życia (ang. *end-of-life treatment*) decyzje dotyczące takich leków powinny opierać się o wyższe inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności (ok. 50 tys. GBP/QALY). [REDACTED]

Stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną przynosi korzyści choremu w postaci wydłużenia życia. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest [REDACTED]

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia wpisuje się w 2. cel strategiczny Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015, tj. zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych⁴² oraz w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”⁴³, niemniej terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

8 Aneks

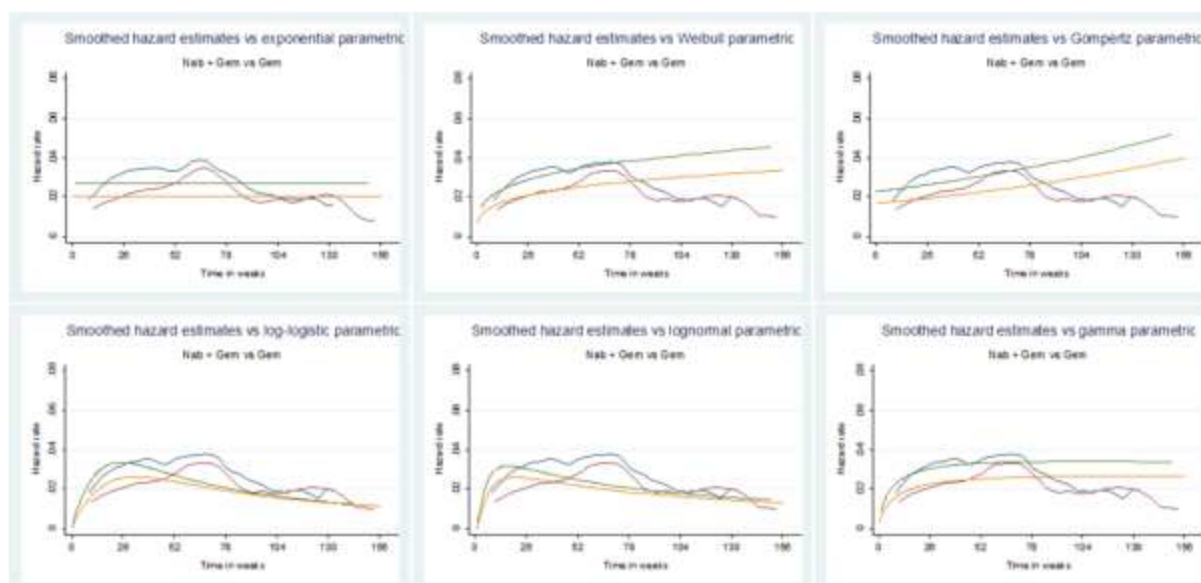
8.1 Uzasadnienie wyboru krzywej przeżycia całkowitego

Rozważano 3 metody ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia całkowitego:

- niestratyfikowane modele parametryczne,
- stratyfikowane modele parametryczne,
- odcinkowe podejście eksponentialne.

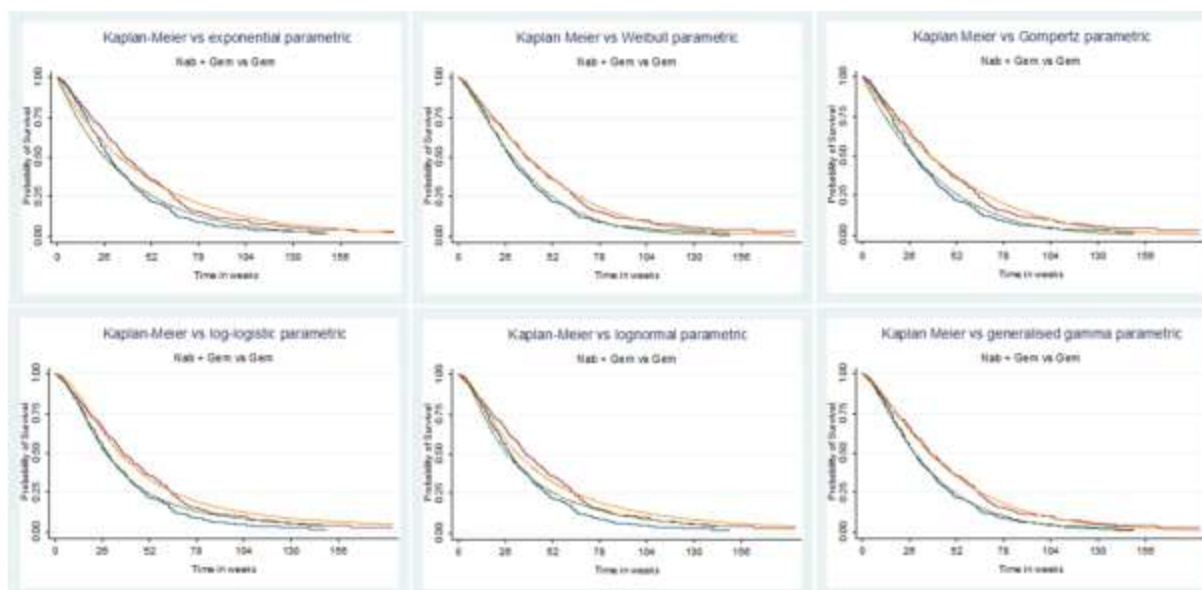
Dostępne dowody wykazały, że spośród 6 wymienionych modeli parametrycznych, rozkład gamma jest najbardziej odpowiedni dla obserwowanych danych. Jedynie rozkład gamma, log-logistyczny i log-normalny były wystarczająco elastyczne do oszacowania zróżnicowania podstawowego ryzyka w czasie, co przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 22. Zmiana wartości ryzyka w czasie. Porównanie danych obserwowanych i 6 modeli parametrycznych.



Ekstrapolowane wyniki rozkładów log-logistycznego i log-normalnego zostały uznane za niewiarygodne klinicznie, przez co nie wzięto ich pod uwagę w wyborze krzywych do scenariusza podstawowego (na poniższym rysunku przedstawiono dopasowanie krzywych 6 modeli parametrycznych). Ponadto rozkład gamma charakteryzował się najniższym wynikiem AIC (patrz poniższa tabela).

Ryc. 23. Porównanie krzywej Kaplan-Meiera i 6 modeli parametrycznych dla OS.

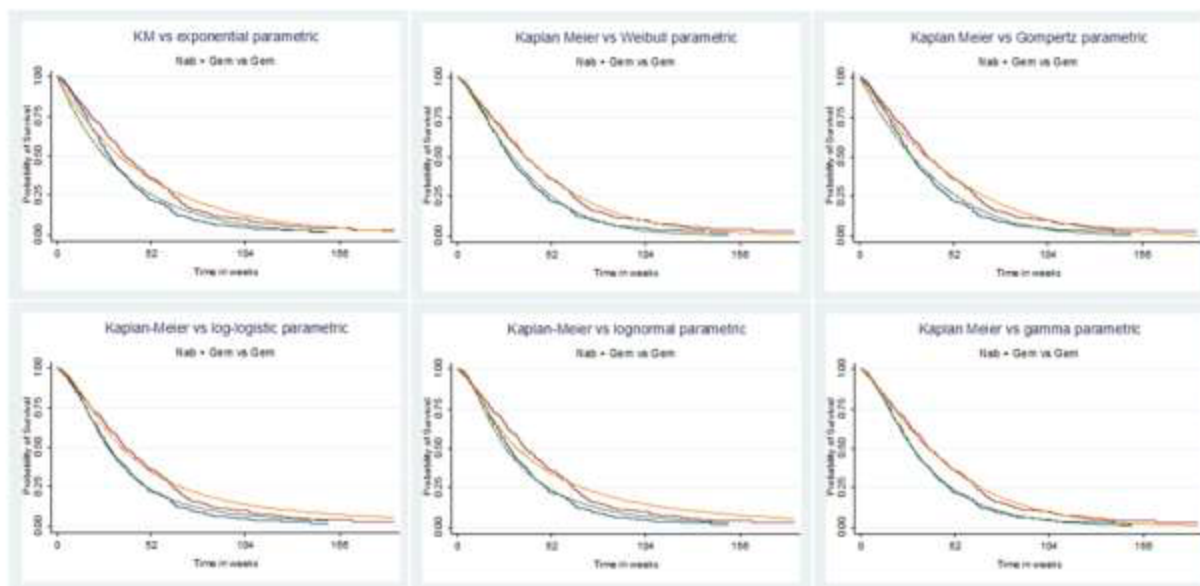


Tab. 54. Dopasowanie modeli w g kryteriów AIC i BIC. Przeżycie całkowite.

Model	Liczby chorych	AIC	BIC
wykładniczy	861	2359,67	2369,19
Weibulla	861	2300,06	2314,33
Gompertza	861	2340,87	2355,15
lognormalny	861	2361,16	2375,44
log-logistyczny	861	2319,69	2333,97
gamma	861	2293,47	2312,50

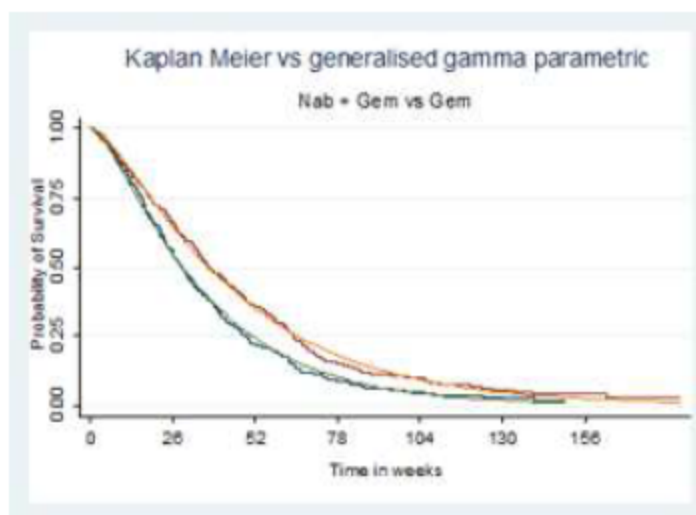
Dla wszystkich 6 rozkładów dopasowywano także modele stratyfikowane. Ocena wizualna krzywej Kaplan-Meiera i modeli parametrycznych wykazała, że modele stratyfikowane nie poprawiają znacząco dopasowania modelu do obserwowanych danych (patrz poniższy rysunek).

Ryc. 24. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 stratyfikowanych modeli parametrycznych dla OS.

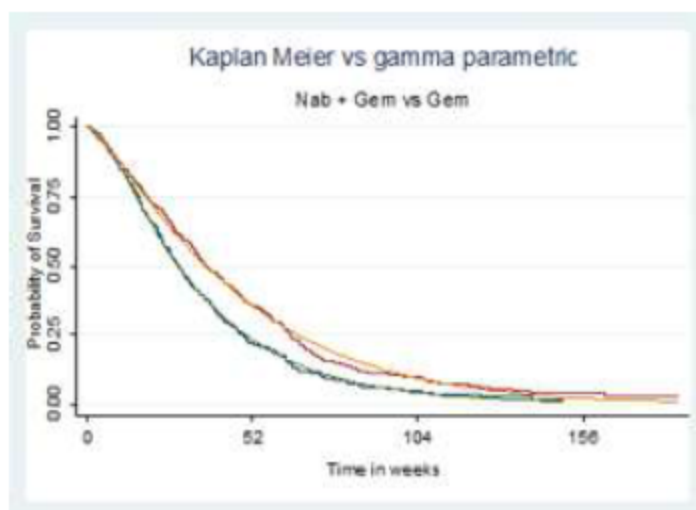


Wizualne dopasowanie standardowego modelu parametrycznego gamma jest równie dobre, co dopasowanie bardziej złożonych modeli, co można zauważyć porównując poniższe rysunki. Dodatkowo żadne z założeń wymaganych do dopasowania rozkładu niestratyfikowanego nie jest sprzeczne. W scenariuszu podstawowym do modelowania przeżycia całkowitego w czasie wykorzystano niestratyfikowany parametryczny rozkład gamma. Stratyfikowany model gamma uwzględniono w analizie wrażliwości.

Ryc. 25. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca OS oraz krzywa OS dla niestratyfikowanego modelu gamma.



Ryc. 26. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca OS oraz krzywa OS dla stratyfikowanego modelu gamma.



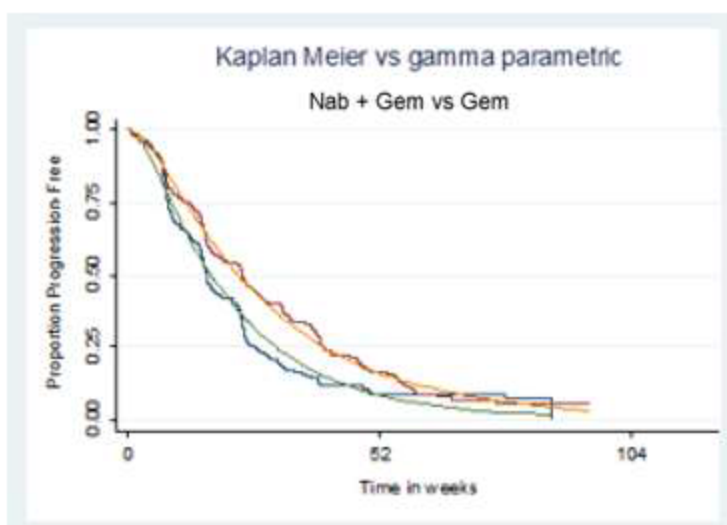
8.2 Uzasadnienie wyboru krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby

Rozważano 3 metody ekstrapolowania danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby:

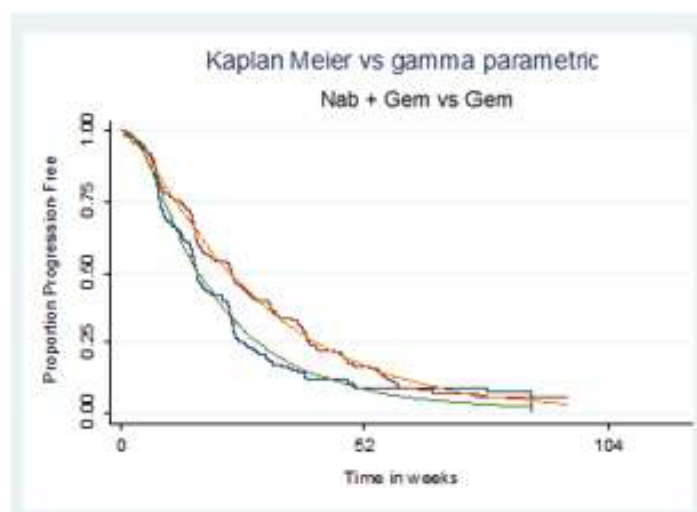
- niestratyfikowane modele parametryczne,
- stratyfikowane modele parametryczne,
- odcinkowe podejście eksponentialne.

Optymalne krzywe przedstawiono na poniższych rysunkach.

Ryc. 27. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS oraz krzywa PFS dla niestratyfikowanego modelu gamma.



Ryc. 28. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS oraz krzywa PFS dla stratyfikowanego modelu gamma.

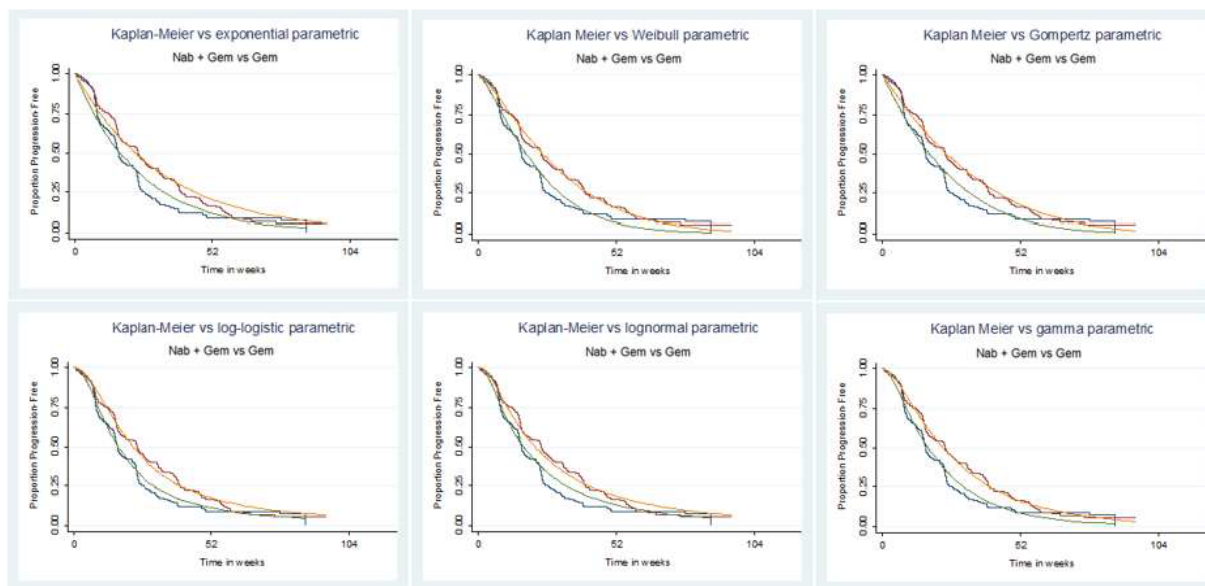


Na tle wszystkich niestratyfikowanych modeli parametrycznych rozkład gamma był najlepiej dopasowany w zakresie statystyk AIC i BIC (patrz tabela poniżej) i stanowił najlepsze wizualne dopasowanie do obserwowanych danych Kaplana-Meiera (patrz poniższy rysunek).

Tab. 55. Dopasowanie modeli wg kryteriów AIC i BIC. Przeżycie wolne od progresji choroby.

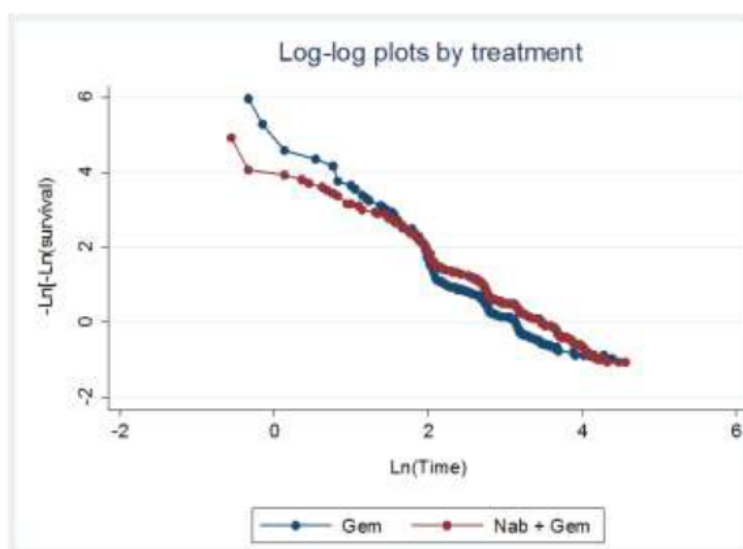
Model	Liczby chorych	AIC	BIC
wykładniczy	861	1930,68	1940,19
Weibulla	861	1876,14	1890,41
Gompertza	861	1920,05	1934,33
lognormalny	861	1879,67	1893,94
log-logistyczny	861	1850,87	1865,14
gamma	861	1857,20	1876,23

Ryc. 29. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 modeli parametrycznych dla PFS.



Chociaż rozkład gamma zapewnia najlepsze dopasowanie spośród wszystkich modeli niestratyfikowanych, należy zauważyć, że żaden z analizowanych rozkładów nie odzwierciedla faktu przecinania się obserwowanych ryzyk, zilustrowanych poniżej dla skumulowanych krzywych logarytmicznych.

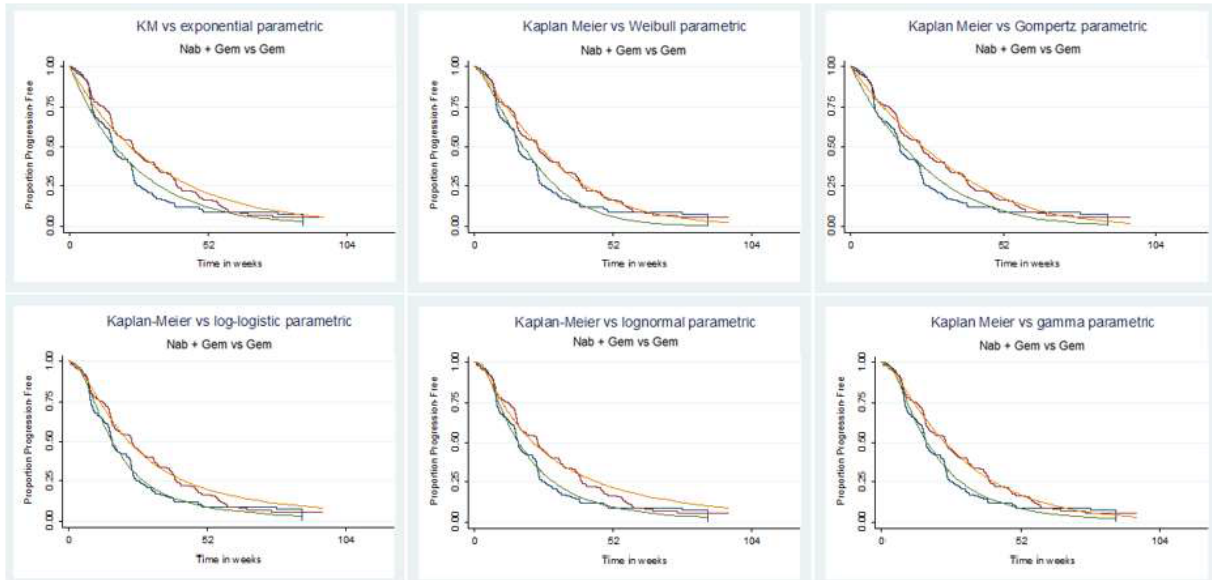
Ryc. 30. PFS – skumulowane krzywe logarytmiczne ryzyka dla nab-P/G i G.



Dostępne dowody przemawiają za wykorzystaniem zarówno modeli stratyfikowanych, jak i uzyskanych przy pomocy odcinkowego podejścia eksponentialnego. Spośród 6 rozważanych modeli parametrycznych, stratyfikowany rozkład gamma najlepiej

uchwylił trendy w obserwowanych danych (patrz rysunek poniżej). Niestratyfikowany model gamma uwzględniono w analizie wrażliwości.

Ryc. 31. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 stratyfikowanych modeli parametrycznych dla PFS.



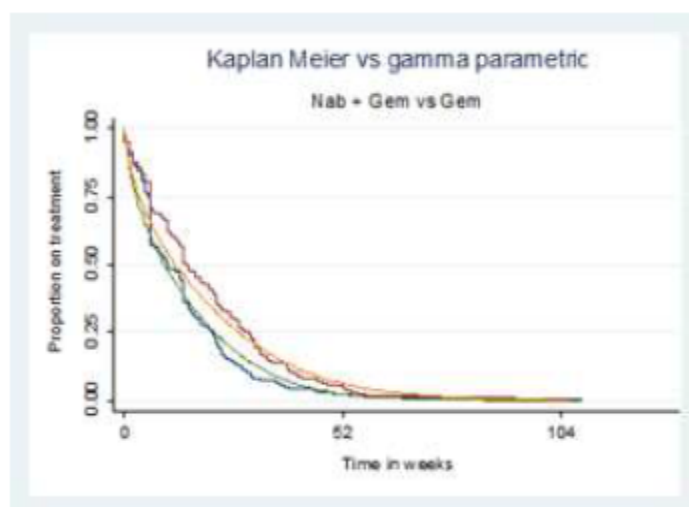
8.3 Uzasadnienie wyboru krzywej czasu trwania leczenia

Rozważano 3 metody ekstrapolowania danych dotyczących czasu trwania leczenia:

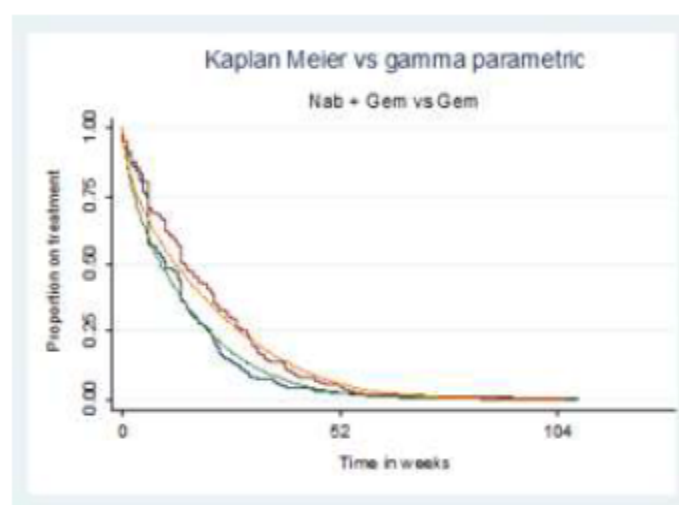
- niestratyfikowane modele parametryczne,
- stratyfikowane modele parametryczne,
- odcinkowe podejście eksponentcyjne.

Warunki wstępne niezbędne do rozważenia odcinkowego podejścia eksponentcyjnego nie zostały spełnione, a zatem rozważono jedynie modele niestratyfikowane i stratyfikowane. Optymalne krzywe dla obu typów modeli przedstawiono na poniższych rysunkach.

Ryc. 32. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca ToT oraz krzywa ToT dla niestratyfikowanego modelu gamma.



Ryc. 33. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca ToT oraz krzywa ToT dla stratyfikowanego modelu gamma.



Na tle wszystkich niestratyfikowanych modeli parametrycznych rozkład gamma był najlepiej dopasowany w zakresie statystyk AIC i BIC (patrz tabela poniżej).

Tab. 56. Dopasowanie modeli niestratyfikowanych wg kryteriów AIC i BIC. Czas trwania leczenia.

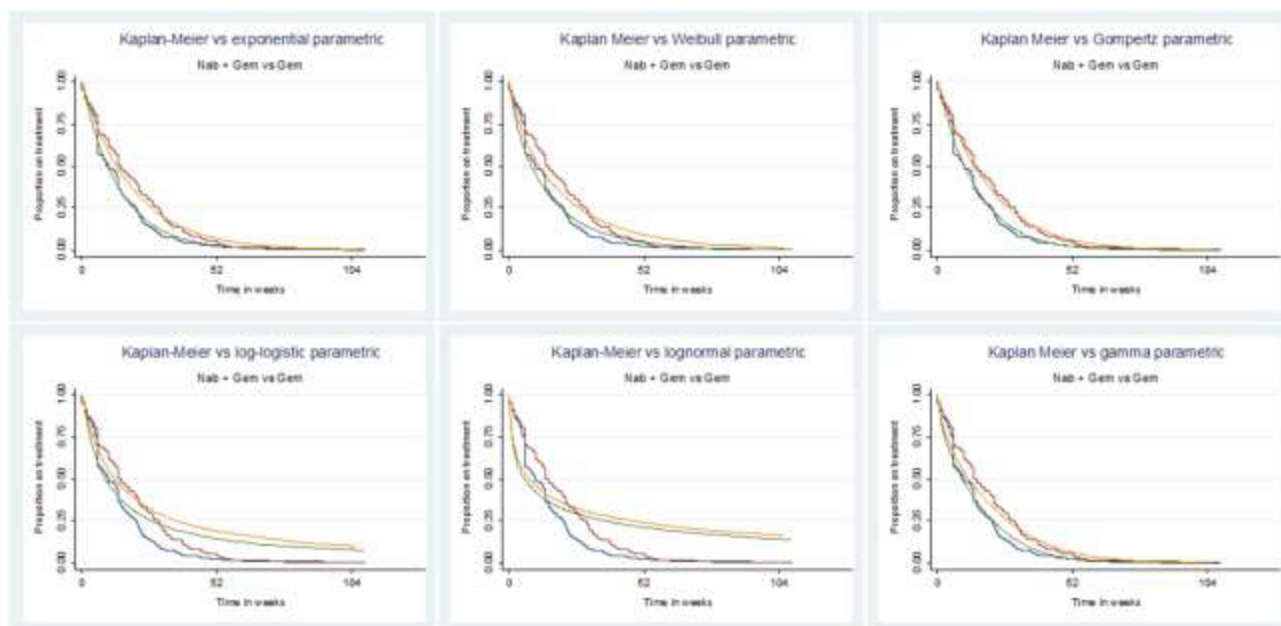
Model	Liczby chorych	AIC	BIC
wykładniczy	861	3215,93	3225,45
Weibulla	861	3174,43	3188,70
Gompertza	861	3210,92	3225,19
lognormalny	861	4039,76	4054,03
log-logistyczny	861	3514,41	3528,68
gamma	861	3015,96	3035,00

Tab. 57. Dopasowanie modeli stratyfikowanych wg kryteriów AIC i BIC. Czas trwania leczenia.

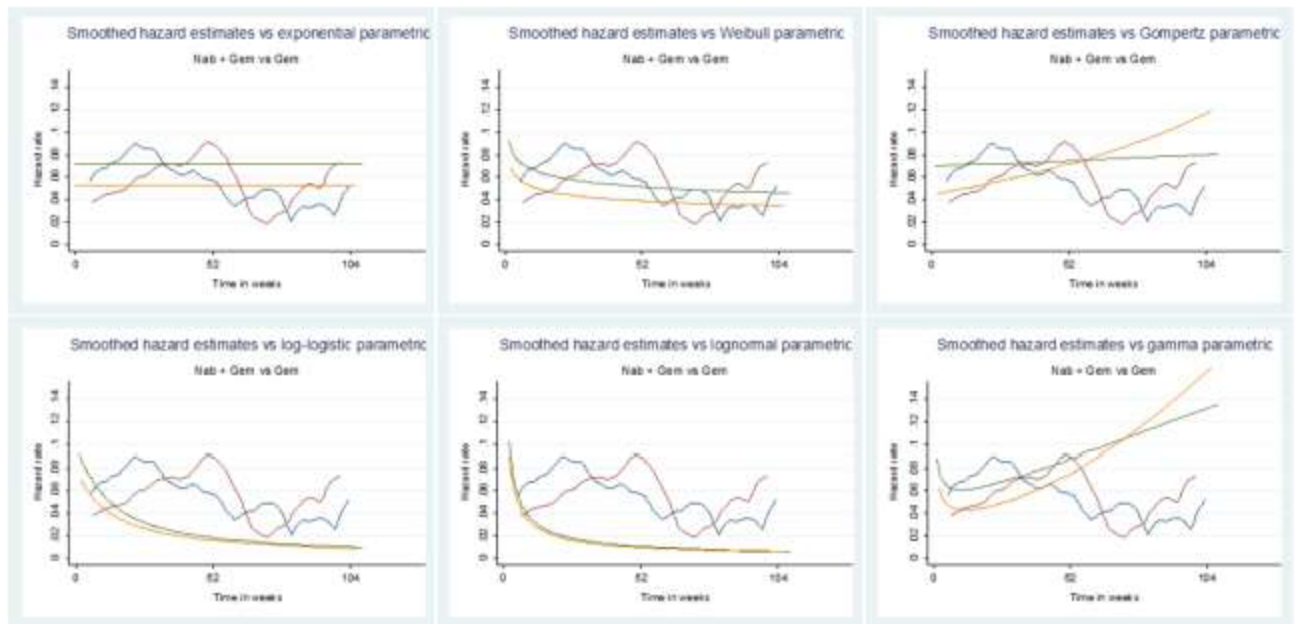
Model	Liczby chorych	AIC	BIC
wykładniczy	861	3215,93	3225,45
Weibulla	861	3176,36	3195,39
Gompertza	861	3209,51	3228,54
lognormalny	861	4041,02	4060,05
log-logistyczny	861	3515,28	3534,31
gamma	861	3013,61	3042,16

W scenariuszu podstawowym wykorzystano niestratyfikowany rozkład gamma, ze względu na brak wyraźnego naruszenia wymaganych założeń. W analizie wrażliwości uwzględniono stratyfikowany model gamma.

Ryc. 34. Porównanie krzywej Kaplan-Meiera i 6 modeli parametrycznych dla ToT.



Ryc. 35. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 stratyfikowanych modeli parametrycznych dla ToT.



8.4 Zużycie zasobów przyjęte w oparciu o badanie ankietowe i oszacowane koszty

Tab. 58. Monitorowanie leczenia I linii poza programem lekowym i aktywnej terapii II linii – koszty jednostkowe.

Kategoria	Zużycie (wycena pkt)	Koszt jednostkowy, perspektywa NFZ/perspektywy łączna	Koszt, PLN	Źródło kosztu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 59. Opieka paliatywna/objawowa – zużycie przyjęte w oparciu o wyniki badania ankietowego i oszacowane koszty [PLN].

Leczenie	Średnia dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
				Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Leczenie	Średnia dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
				Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szczegółowe objaśnienia patrz osobny arkusz kalkulacyjny excel: [REDACTED]. Badanie ankietowe. Zużycie zasobów medycznych w leczeniu I linii chorych na raka trzustki z przerzutami. Warszawa, czerwiec 2015.

Tab. 60. Opieka u schyłku życia na 4 tyg. przed zgonem – zużycie przyjęte w oparciu o wyniki badania ankietowego [PLN].

Leczenie	Średnia dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
				Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	

Leczenie	Średnia dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
				Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Leczenie	Średnia dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
				Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt na miesiąc	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szczególne objaśnienia patrz osobny arkusz kalkulacyjny excel: [REDACTED]. *Badanie ankietowe. Zużycie zasobów medycznych w leczeniu I linii chorych na raka trzustki z przerzutami. Warszawa, czerwiec 2014.*

[REDACTED]

Tab. 61. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – zużycie przyjęte w oparciu o wyniki badania ankietowego [PLN].

Zdarzenie niepożądane, kategoria	Liczba/dawka	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
			Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdarzenie niepożądane, kategoria	Liczba/dawka	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
			Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdarzenie niepożądane, kategoria	Liczba/dawka	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
			Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdarzenie niepożądane, kategoria	Liczba/ dawka	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
			Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdarzenie niepożądane, kategoria	Liczba/dawka	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
			Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdarzenie niepożądane, kategoria	Liczba/ dawka	Odsetek chorych	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta		Źródło kosztu
			Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	Koszt jednostkowy	Koszt leczenia 1 DN	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szczegółowe objaśnienia patrz osobny arkusz kalkulacyjny excel: [REDACTED]. *Badanie ankietowe. Zużycie zasobów medycznych w leczeniu 1 linii chorych na raka trzustki z przerzutami. Warszawa, czerwiec 2014.*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 62. Koszty jednostkowe radioterapii.

Rodzaj	Wycena punktowa [pkt.]	Wartość punktu [PLN/pkt]	Koszt jednostkowy [PLN*]	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rodzaj	Wycena punktow [pkt.]	Wartość punktu [PLN/pkt]	Koszt jednostkowy [PLN*]	Źródło
[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.6 Przegląd systematyczny badań użyteczności

8.6.1 Przegląd pierwotny BresMed

8.6.1.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Ze względu na brak oceny HRQL w badaniu MPACT,⁵ w celu odnalezienia wartości HRQL dla różnych stanów w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny literatury.

Wyszukiwanie badań dotyczących użyteczności zostało przeprowadzone przez autorów modelu ekonomicznego w maju 2013 roku w następujących systemach baz danych:

- Medline (data odcięcia: 1946-maj 2013);
- Embase (data odcięcia: 1974-maj 2013);
- *Cochrane library*, w tym:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDR): Wiley Interscience. 1996-maj 2013;
 - Health Technology Assessment Database (HTA): Wiley Interscience. 1995-maj 2013;
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)): Wiley Interscience. 1995-maj 2013;
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED): Wiley Interscience. 1995-maj 2013;
- Cinahl: EBSCO. 1981 do maja 2013;
- EconLit: Ovid. 1961 do kwietnia 2013;
- 2011-2012 materiały z konferencji *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR; Web of Science)*.

Zastosowano kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia przedstawione w poniższych tabelach.

Tab. 63. Kryteria włączenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia.

Kategoria	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli chorzy z przerzutowym rakiem trzustki
Rodzaj badań	Badania pierwotne oceniające HRQL*
Wyniki	Pomiar użyteczności przy pomocy EQ-5D
Interwencja	Nie chirurgiczne interwencje

* badania wtórne przeszukiwano pod kątem referencji do badań pierwotnych.

Tab. 64. Kryteria wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia.

Kategoria	Kryteria wykluczenia
Rodzaj badań	Listy, opinie ekspertów, przeglądy badań oceniających HRQL (korzystano z referencji badań wtórnych)

Poszukiwano badań oceniających użyteczności stanów zdrowia przy pomocy EQ-5D. W przypadku nieodnalezienia badań wykorzystujących kwestionariusz EQ-5D, planowano ponowny przegląd badań, w celu odnalezienia publikacji uwzględniających inne punkty końcowe, umożliwiającymi oszacowanie wartości użyteczności stanów zdrowia.

Preferowane były badania przeprowadzone w Europie i krajach anglojęzycznych. Założono, że dane pochodzące z badań przeprowadzonych w tych krajach są bardziej odpowiednie niż dane pochodzące z innych państw.

Odnalezione publikacje przeglądano pod kątem wartości spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Strategię wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Strategia została dostosowana do każdego z przeszukiwanych systemów baz danych.

Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy MEDLINE; data odcięcia: maj 2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe
1	exp Pancreas/
2	exp Neoplasms/
3	1 and 2
4	exp Pancreatic Neoplasms/
5	(pancrea\$ adj3 (cancer\$ or neoplas\$ or oncolog\$ or malignan\$ or tumor\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$)).ti,ab.
6	or/3-5
7	"Quality of Life"/
8	(qol or (quality adj2 life)).ab,ti.
9	(value adj2 (money or monetary)).tw.
10	value of life/
11	quality adjusted life year/
12	quality adjusted life.tw.
13	(qaly\$ or qald\$ or qale\$ or qtime\$).tw.
14	disability adjusted life.tw.
15	daly\$.tw.
16	health status indicators/

Identyfikator	Słowa kluczowe
17	(sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shorform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).tw.
18	(sf 6 or sf6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six).tw.
19	(sf12 or sf 12 or short form 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve).tw.
20	(sf16 or sf 16 or short form 16 or shortform 16 or sf sixteen or sfsixteen or shortfrom sixteen or short form sixteen).tw.
21	(sf20 or sf 20 or short form 20 or shortform 20 or sf twenty or sitwenty or shortform twenty or short form twenty).tw.
22	(euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d).tw.
23	(hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol).tw.
24	(hye or hyes).tw.
25	health\$ year\$ equivalent\$.tw.
26	health utilit\$.tw.
27	(hui or hui1 or hui2 or hui3).tw.
28	disutilit\$.tw.
29	rosser.tw.
30	(quality adj2 wellbeing).tw.
31	qwb.tw.
32	(willingness adj2 pay).tw.
33	standard gamble\$.tw.
34	time trade off.tw.
35	time tradeoff.tw.
36	tto.tw.
37	letter.pt.
38	editorial.pt.
39	comment.pt.
40	37 or 38 or 39
41	or/7-36
42	41 not 40
43	6 and 42

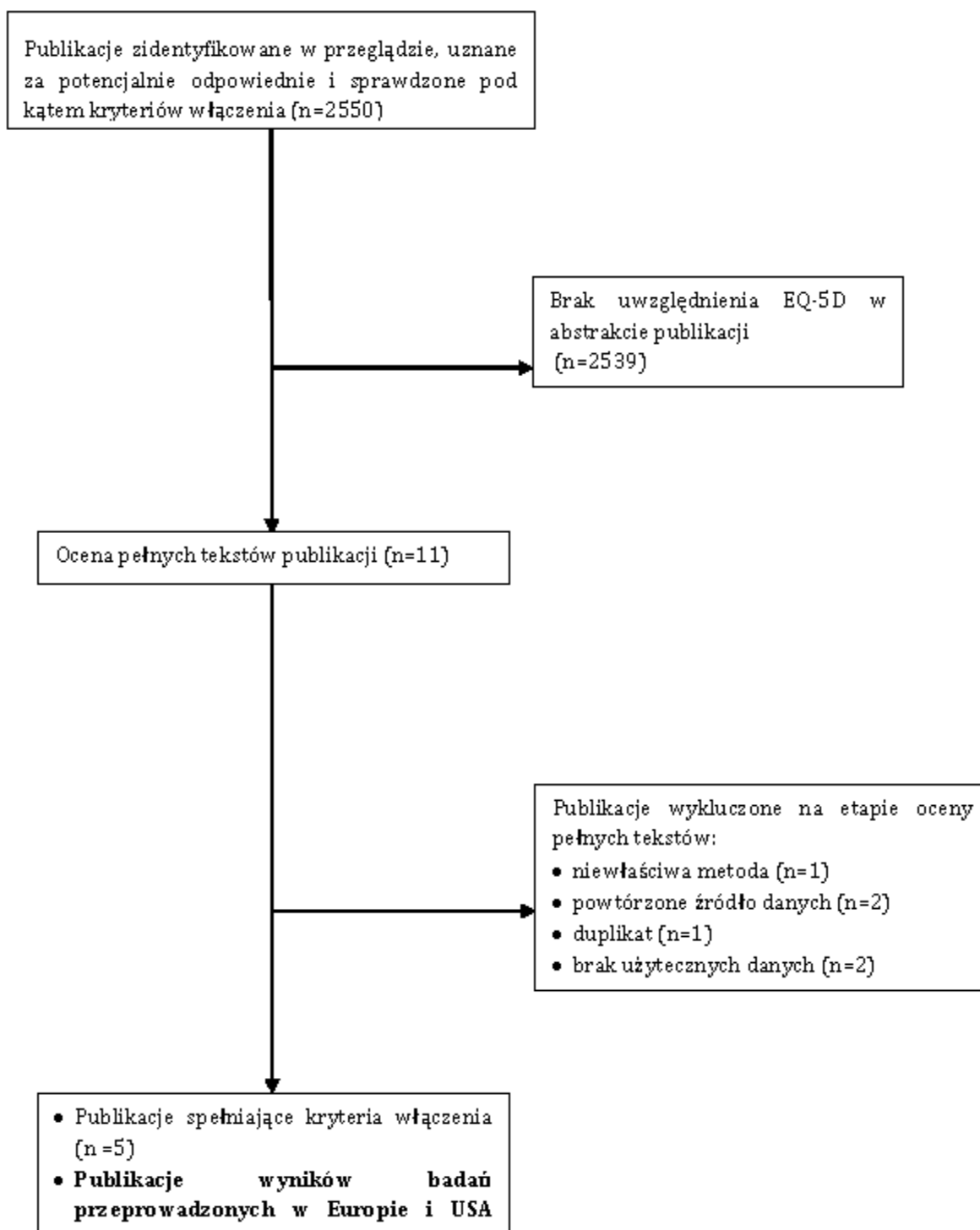
8.6.1.2 Wyniki wyszukiwania publikacji

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 11 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA,²⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ostatecznie 5 badań spełniło kryteria włączenia/wykluczenia, spośród których 3 były przeprowadzone w Europie lub krajach anglojęzycznych.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Ryc. 36. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki (diagram PRISMA²⁹).



Tab. 66. Spis badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Romanus 2012	Romanus D, Kindler HL, Archer L, et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). <i>Journal of pain and symptom management</i> . 2012; 43(2):205-17
2	Buanes 2010	Buanes T, Heiberg T. Changes over two months in quality of life measures in patients with pancreatic cancer: A comparison between patients with and without surgery. AHPBA Annual Meeting. Buenos Aires, Argentina. 18-22 April 2010. Presidential Plenary Papers P-221.
3	Muller-Nordhorn 2006	Muller-Nordhorn J, Roll S, Bohmig M, et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. <i>Digestion</i> . 2006; 74(2):118-25.

8.6.2 Aktualizacja przeglądu pierwotnego BresMed

8.6.2.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Aktualizacja przeglądu przeprowadzona 11 czerwca 2015 roku obejmowała okres od 1 stycznia 2013 roku. Zastosowano identyczne kryteria włączenia i wykluczenia publikacji jak w przeglądzie pierwotnym Bresmed.

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w bazach MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (patrz poniższe tabele).

Diagram wg QUOROM²⁸/PRISMA²⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań użyteczności, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ze względu na brak dostępu, nie aktualizowano wyszukiwania w bazach Cinahl i Econlit oraz w materiałach z konferencji ISPOR.

Dodatkowo przeszukano bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) używając następujących słów kluczowych: "pancrea", "pancreatic".

Tab. 67. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 11.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	quality of life [mh]	124 814
#2	quality of life [ti]	44 777
#3	hql [tiab] or hrql [tiab] or hrqol [tiab]	11 482

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	quality-adjusted life years [mh]	7 404
#5	quality of life index [tiab]	1 238
#6	quality adjusted life year* [tiab]	6 938
#7	qaly* [tw] or qald* [tw] or qale* [tw]	6 022
#8	qwb [tw]	183
#9	quality of well being [tw]	303
#10	quality of wellbeing [tw]	0
#11	hui [tw] or hui 2 [tw] or hui2 [tw] or hui 3 [tw] or hui3 [tw]	1 034
#12	time trade off [tw] or time tradeoff [tw] or tto [tw]	1 307
#13	utilit* [tiab]	133 748
#14	value [tiab] or values [tiab] or cost [tiab] or costs [tiab] or health [tiab] or analys* [tiab] or index [tiab]	5 604 418
#15	#13 AND #14	64 547
#16	health state* [tw]	4 148
#17	Value of Life [mh]	5 433
#18	hye [tiab] or healthy year* equivalent* [tiab]	42
#19	standard gamble* [tiab]	703
#20	euroqol [tw] or euroquol [tw] or EQ5D [tw] or eq5d [tw]	5 016
#21	visual analog* scale* [tw]	34 952
#22	SF-36 [tw] OR SF36 [tw] OR SF 36 [tw]	15 014
#23	short form [tw] AND health survey [tw]	5 735
#24	#22 OR #23	17 655
#25	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #24	244 010
#26	"Pancreatic Neoplasms" [Mesh]	57 391
#27	pancrea* [tw]	266 389
#28	#26 OR #27	267 751
#29	#25 AND #28	2 178
#30	#29 Publication date from 2013/01/01	427

Tab. 68. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 11.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'quality of life'/exp	303 121
#2	'quality of life':ti	62 373
#3	hql:ab,ti OR hrql:ab,ti OR hrqol:ab,ti	16 926
#4	'quality of life index':ab,ti	1 651
#5	'quality adjusted life year':ab,ti OR 'quality adjusted life years':ab,ti	9 851
#6	qaly*:ab,ti OR qald*:ab,ti OR qale*:ab,ti	10 505
#7	qwb:ab,ti	204
#8	'quality of well being':ab,ti	328
#9	'quality of wellbeing':ab,ti	12
#10	hui:ab,ti OR 'hui 2':ab,ti OR hui2:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR hui3:ab,ti	2 307
#11	'time trade off':ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR 'tto':ab,ti	1 744
#12	(utilit* NEAR/2 (value OR values OR cost OR costs OR health)):ab,ti	9 043
#13	'health state':ab,ti OR 'heart states':ab,ti	4 213
#14	hye:ab,ti OR 'healthy year equivalent':ab,ti OR 'healthy years equivalent':ab,ti OR 'healthy year equivalents':ab,ti OR 'healthy years equivalents':ab,ti	104
#15	'standard gamble':ab,ti OR 'standard gambles':ab,ti	837
#16	euroqol:ab,ti OR euroquol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR eq5d:ab,ti	8 677
#17	'visual analog scale':ab,ti OR 'visual analogue scale':ab,ti OR 'visual analog scales':ab,ti OR 'visual analogue scales':ab,ti	43 654
#18	'visual analog scale'/exp	43 960
#19	SF-36:ab,ti OR SF36:ab,ti OR 'SF 36':ab,ti	22 893
#20	'short form':ab,ti AND 'health survey':ab,ti	6 915
#21	#19 OR #20	25 895
#22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21	368 673
#23	'pancreas'/exp	95 032
#24	'neoplasms'/exp	3 574 099
#25	#23 AND #24	22 736
#26	'pancreatic neoplasms'/exp	100 541
#27	(pancrea* NEAR/3 (cancer* or neoplas* or oncolog* or malignan*	72 250

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma*)):ab,ti	
#28	#25 OR 26 OR #27	118 288
#29	#22 AND #28	2 546
#30	#29 AND [embase]/lim	2 381
#31	#30 AND [1-1-2013]/sd	724

Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań dotyczących w wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 11.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor Quality of life, this term only	15 252
#2	quality of life:ti	9 541
#3	(hql or hrql or hrqol):ti,ab	2 049
#4	MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years, this term only	3 927
#5	quality of life index:ti,ab	5 213
#6	quality adjusted life year*:ti,ab	2 709
#7	(qaly* or qald* or qale*):ti,ab	1 017
#8	(hui or "hui 2" or hui2 or "hui 3" or hui3):ti,ab	106
#9	(time trade off OR time trade off OR tto):ti,ab	198
#10	utilit* NEAR/2 value*:ti,ab	124
#11	utilit* NEAR/2 cost*:ti,ab	3 492
#12	utilit* NEAR/2 health:ti,ab	296
#13	health state*:ti,ab	8 349
#14	MeSH descriptor Value of Life, this term only	144
#15	(hye OR healthy year* equivalent*):ti,ab	335
#16	standard gamble*:ti,ab	94
#17	(euroqol or euroquol or eq5d or eq 5d):ti,ab	1 511
#18	visual analog* scale*:ti,ab	17 886
#19	(SF-36 OR SF36 OR SF 36):ti,ab	3 778
#20	(short form AND health survey):ti,ab	1 307
#21	#19 OR #20	4 358
#22	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21	56 065
#23	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	963
#24	pancrea*	7 940

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#25	#23 OR #24	7 944
#26	#22 AND #25	574
#27	#26 Publication Year from 2013	130

Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 11.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Pancreatic Neoplasms EXPLODE ALL TREES	287
#2	(Pancrea*)	982
#3	#1 OR #2	982
#4	(utilit*)	5 344
#5	#3 AND #4	46
#6	(#5) WHERE LPD FROM 01/01/2013 TO 31/12/2015	6

Tab. 71. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 11.06.2015 r.

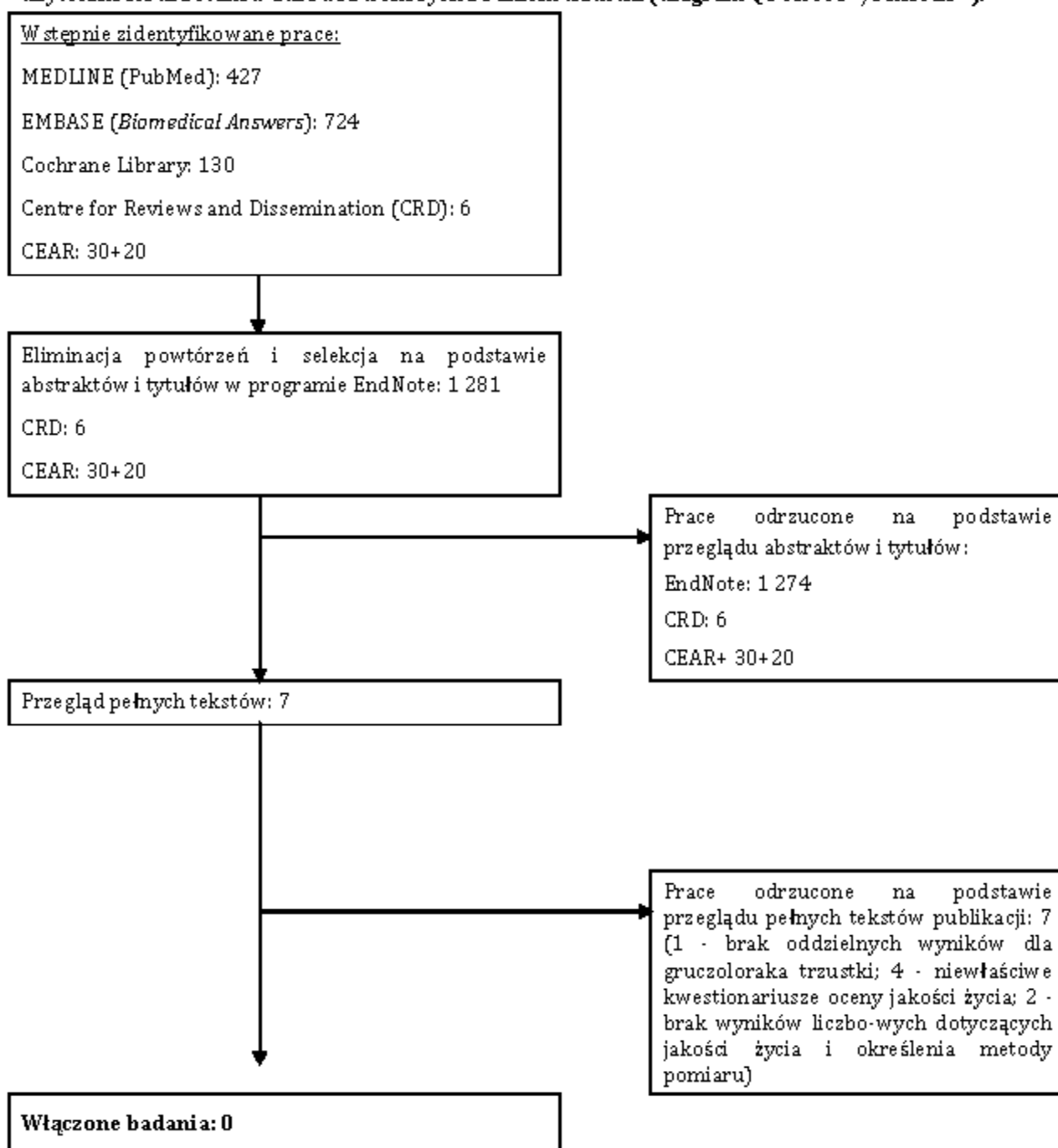
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	pancrea	30
#2	pancreatic	20

8.6.2.2 Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki.

Diagram wg QUOROM²⁸/PRISMA²⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki (diagram QUOROM²⁸/PRISMA²⁹).



Tab. 72. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Uitdehaag MJ1, van Putten PG2, van Eijck CH2, Verschuur EM2, van der Gaast A2, Pek CJ2, van der Rijt CC2, de Man RA2, Steyerberg EW2, Laheij RJ2, Siersema PD2, Spaander MC2, Kuipers EJ2. Nurse-led follow-up at home vs. conventional medical outpatient clinic follow-up in patients with incurable upper gastrointestinal cancer: a randomized study. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2014 Mar;47(3):518-30.	brak oddzielnych wyników dla gruczoloraka trzustki
2	van der Gaag NA1, Berkhemer OA, Sprangers MA, Busch OR, Bruno MJ, de Castro SM, van Gulik TM, Gouma DJ. Quality of Life and Functional Outcome After Resection of Pancreatic Cystic Neoplasm. <i>Pancreas.</i> 2014 Apr 16.	niewłaściwe kwestionariusze oceny jakości życia
3	Chung, MJ, Park JY, et al. Phase Ii Clinical Trial of Ex Vivo-Expanded Cytokine-Induced Killer Cells Therapy in Advanced Pancreatic Cancer. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> 2014;63(9):939-46.	niewłaściwe kwestionariusze oceny jakości życia
4	Gill S, Ko YJ, et al. Pancreox: A Randomized Phase 3 Study of 5fu/Lv with or without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer (Apc) in Patients (Pts) Who Have Received Gemcitabine (Gem)-Based Chemotherapy (Ct). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32(15).	niewłaściwe kwestionariusze oceny jakości życia
5	Jayakrishnan TT, Nadeem H, et al. Diagnostic Laparoscopy Should Be Performed before Definitive Resection for Pancreatic Cancer: A Financial Argument. <i>HPB</i> 2015;17(2):131-9.	niewłaściwe kwestionariusze oceny jakości życia
6	Ducreux M, Dahan L, et al. Bevacizumab Combined with 5-Fu/Streptozocin in Patients with Progressive Metastatic Well-Differentiated Pancreatic Endocrine Tumours (Better Trial) - a Phase Ii Non-Randomised Trial. <i>European Journal of Cancer</i> 2014;50(18):3098-106.	brak wyników liczbowych dotyczących jakości życia i określenia metody pomiaru
7	Zur Hausen G, Pauligk C, et al. Metastatic Pancreatic Carcinoma: Observational Study on Quality of Life of Patients Receiving Nab-Paclitaxel/ Gemcitabine First Line Therapy, Including a Translational Program (a Study in Progress Report). <i>Oncology Research and Treatment</i> 2014;37:168.	brak wyników liczbowych dotyczących jakości życia i określenia metody pomiaru

8.7 Przegląd dowodów ekonomicznych

8.7.1.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania nab-paklitakselu w leczeniu chorych z rakiem trzustki przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i

korekt strategii. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 11 (MEDLINE i EMBASE) i 12 (*the Cochrane Library, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination i Cost-effectiveness Analysis Registry*) czerwca 2015 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 11.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	186 550
#2	Cost allocation [MH]	1 955
#3	Cost-benefit analysis [MH]	61 843
#4	Cost control [MH]	29 429
#5	Cost savings [MH]	9 167
#6	Cost of illness [MH]	18 780
#7	Cost sharing [MH]	3 700
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	186 550
#9	albumin-bound paclitaxel [Supplementary Concept]	114
#10	ABI007[TW] or „ABI-007”[TW]	41
#11	Nab-Paclitaxel[TW]	328
#12	“paclitaxel” [MeSH] OR paclitaxel[TW]	26 859
#13	“albumins” [MeSH] OR albumin*[TW] or nab[TW]	222 537
#14	#12 and #13	715
#15	„paclitaxel-albuminate d”[TW]	0
#16	Abraxane[TW]	131
#17	#9 or #10 or #11 or #14 or #15 or #16	761
#18	#8 AND #17	8

Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 11.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	‘Cost benefit analysis’/exp	67 188
#2	‘Cost effectiveness analysis’/exp	106 628
#3	‘Cost of illness’/exp	14 907
#4	‘Cost control’/exp	52 082
#5	‘Cost minimization analysis’/exp	2 665
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	220 287

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#7	'albumin-bound paclitaxel'	361
#8	abi007 OR 'abi 007'	215
#9	'nab paclitaxel'	821
#10	'paclitaxel albuminated'	0
#11	'paclitaxel'/exp OR paclitaxel	74 999
#12	'albumin'/exp OR albumin*	211 802
#13	#11 AND #12	1 239
#14	abraxane	1 024
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #13 OR #14	2 449
#16	#6 AND #15	66

Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitaxelu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 12.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	23 828
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	17 122
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 221
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	949
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 177
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	41
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	23 828
#9	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	1 538
#10	paclitaxel	4 046
#11	#9 OR #10	4 046
#12	MeSH descriptor: [Albumins] explode all trees	4 732
#13	albumin*	7 890
#14	#12 OR #13	10 955
#15	#11 AND #14	76
#16	nab-paclitaxel	71
#17	nab paclitaxel	72
#18	albumin-bound paclitaxel	50
#19	paclitaxel albuminated	0
#20	abraxane	21

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#21	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	119
#22	#8 AND #21	7

Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 12.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	nab-paclitaxel	8
#2	abraxane	9
#3	#1 OR #2	13

Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 12.06.2015 r.

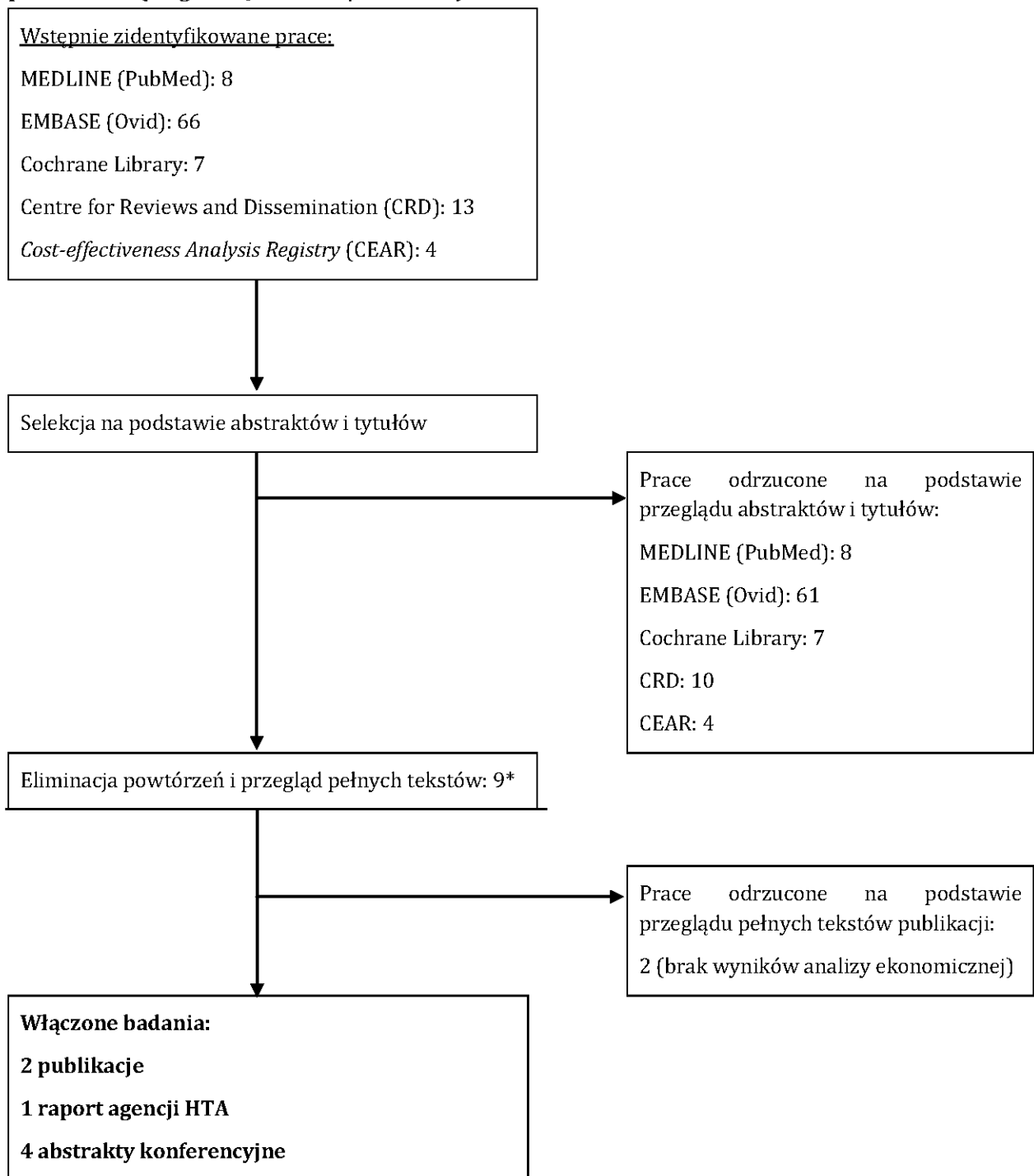
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	nab-paclitaxel	4
#2	abraxane	0

8.7.1.2 Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 pełne teksty, 4 abstrakty konferencyjne dotyczące analiz ekonomicznych i 1 raport agencji HTA oceniające stosowanie nab-paklitakselu w populacji chorych z rakiem trzustki.

Diagram wg QUOROM²⁸/PRISMA²⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 38. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla nab-paklitaxelu (diagram QUOROM²⁸/PRISMA²⁹).



* w tym 4 abstrakty konferencyjne oraz dodatkowo 1 pełna publikacja odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego badań użyteczności.

Tab. 78. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
abstrakty konferencyjne		
1	Chiorean 2014	Chiorean E.G, Whiting S, Binder G, Dranitsaris G, Manax V. Cost-effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus erlotinib plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2014) 32:3 SUPPL. 1 (abstr 353).
2	Ko 2013	Ko Y.-J, Tam V.C, Mittmann N, Pasteka M, Chan K.K. A cost-utility analysis of gemcitabine plus nab-paclitaxel in metastatic pancreatic cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2013) 31:15 SUPPL. 1 (abstr e17569).
3	Gharaibeh 2015	Gharaibeh M, McBride A, Bootman JL, Abraham I. Economic evaluation for the UK of nab-paclitaxel plus gemcitabine in the treatment of metastatic pancreas cancer. <i>Br J Cancer</i> . 2015 Apr 14;112(8):1301-5.
4	Fragoulakis 2014	Fragoulakis V., Papakostas P., Pentheroudakis G., Dervenis C., Maniadakis N. Economic evaluation of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for the management of metastatic pancreatic cancer in Greece <i>Value in Health</i> 2014;17(7):A632.
5	Cowell 2014	Cowell W., Gladwell D., Parnaby A. Qaly weightings based on the burden of illness applied to a UK cost-effectiveness analysis of nab-paclitaxel + gemcitabine versus gemcitabine alone for the treatment of metastatic pancreatic cancer <i>Value in Health</i> 2014;17(7):A642.
6	AWMSG 2014	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Paclitaxel albumin-bound nanoparticles (Abraxane®) 5 mg/ml powder for suspension for infusion. Reference number: 1999. July 2014.
7	Carrato 2015	Carrato A, García P, López R, Macarulla T, Rivera F, Sastre J, Gostkorszewicz J, Benedit P, Pérez-Alcántara F. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in combination with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer in Spain: results of the PANCOSTABRAX study. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2015 May 19:1-11.

Tab. 79. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Semlitsch T, Zengerer A, Jeitler K. Horizon Scanning in Oncology No. 43. Nab-Paclitaxel (Abraxane®, Ebetaxel®) as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Vienna, February 2014.	brak wyników analizy ekonomicznej
2	NIHR HSC. Abraxane in combination with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer – first line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2013.	brak wyników analizy ekonomicznej

8.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁶

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
<p>1 Czy analiza ekonomiczna zawiera:</p> <p>a) analizę podstawową,</p> <p>b) analizę wrażliwości,</p> <p>c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?</p>	<p>3.1, 3.2</p> <p>3.3, 3.4</p> <p>2.8.1</p>	
<p>2 Czy analiza podstawowa, zawiera:</p> <p>zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <p>oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,</p> <p>oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,</p> <p>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowana technologią,</p> <p>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.</p> <p>oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,</p> <p>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,</p>	<p>3.1, 3.2</p> <p>3.1.1, 3.1.2, 3.2.1, 3.2.2</p> <p>3.1.1, 3.1.2, 3.2.1, 3.2.2</p> <p>3.1.1, 3.1.2, 3.2.1, 3.2.2</p> <p>3.1.1, 3.1.2, 3.2.1, 3.2.2</p> <p>3.5.1, 3.5.2</p> <p>2.6.3 (kliniczne), 2.6.4.6 (kosztowe)</p>	<p>Parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie</p>

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.6.1 (ogólne), 2.6.2, 2.6.3 i 2.6.5 (kliniczne), 2.6.4 (kosztowe), 2.7 (dyskontowanie), 2.9 (analiza wrażliwości)	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5 Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	[redacted]	
6 Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7 Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.7, 3	Dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8 Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	2.8.2	
9 Czy analiza wrażliwości zawiera: określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, uzasadnienie zakresów zmienności, oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	2.9 2.9 3.3	
10 Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.1.1, 3.2.1 3.1.2, 3.2.2	
11 Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	horyzont dożywotni
12 Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	8.6, 8.7	

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
Ogólne adnotacje		
<p>13 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:</p> <p>dane bibliograficzne w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,</p> <p>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Piśmiennictwo</p> <p>w tekście</p>	

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.	19
Tab. 2. Leczenie II linii.....	27
Tab. 3. Dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania MPACT (populacja ITT).....	29
Tab. 4. Obserwowane i modelowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego.....	31
Tab. 5. Obserwowane i modelowane wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby.....	32
Tab. 6. Obserwowane i modelowane wyniki dotyczące czasu trwania leczenia.....	34
Tab. 7. Podsumowanie danych dotyczących krzywych parametrycznych wykorzystanych w scenariuszu podstawowym.....	35
Tab. 8. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3	37
Tab. 9. Leczenie II linii – odsetek chorych, %.....	42
Tab. 10. Leczenie II linii – dawkowanie.....	42
Tab. 11. Wnioskowana cena preparatu Abraxane® (100 mg) – [REDACTED].....	43
[REDACTED].....	44
Tab. 13. Preparaty gemcytabiny w ramach grupy limitowej 1020.0.....	45
Tab. 14. Koszty zakupu terapii I i II linii uwzględnione w modelu.....	47
Tab. 15. Koszty podania chemioterapii I i II linii uwzględnione w modelu [PLN].....	48
Tab. 16. Koszty diagnostyki przed pierwszym podaniem chemioterapii I linii uwzględnione w modelu [PLN].....	50
Tab. 17. Koszty monitorowania w trakcie leczenia I linii nab-paklitakselem (Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r., katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych).....	51
Tab. 18. Koszty standardowego monitorowania w trakcie leczenia I linii (gemcytabina w monoterapii) i aktywnego leczenia II linii uwzględnione w modelu [PLN].....	52
Tab. 19. Kategorie kosztów opieki u schyłku życia uwzględnione w modelu.....	53
Tab. 20. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu [PLN].....	54
Tab. 21. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu zgodnie z badaniem ankietowym [PLN/cykl].....	55
Tab. 22. Podsumowanie struktury kosztów uwzględnionych w modelu zgodnie z badaniem ankietowym [PLN/cykl].....	56
Tab. 23. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	60
Tab. 24. Ocena jakości badań opisujących HRQL związaną ze zdarzeniami niepożądanymi.....	61
Tab. 25. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3	61
Tab. 26. Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych i utrata użyteczności/tydzień.....	62
Tab. 27. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.....	70
Tab. 28. Podsumowanie struktury kosztów uwzględnionych w analizie wrażliwości [PLN/cykl].....	72
Tab. 29. Koszty leków stosowanych w ramach II linii uwzględnione w analizie wrażliwości.....	76
Tab. 30. Wyniki kosztowe (PLN na jednego chorego). Perspektywa NFZ. [REDACTED].....	81
Tab. 31. Wyniki zdrowotne.....	81

Tab. 32. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa NFZ. ██████████	82
Tab. 33. Wyniki kosztowe (PLN na jednego chorego). Perspektywa łączna. ██████████	83
Tab. 34. Wyniki zdrowotne.	84
Tab. 35. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa łączna. ██████████	84
Tab. 36. Wyniki kosztowe (PLN na jednego chorego). Perspektywa NFZ. ██████████	85
Tab. 37. Wyniki zdrowotne.	86
Tab. 38. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa NFZ. ██████████	86
Tab. 39. Wyniki kosztowe (PLN na jednego chorego). Perspektywa łączna. ██████████	87
Tab. 40. Wyniki zdrowotne.	88
Tab. 41. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa łączna. ██████████	88
Tab. 42. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (koszty w PLN). Perspektywa NFZ. ██████████	91
Tab. 43. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (koszty w PLN). Perspektywa łączna. ██████████	94
Tab. 44. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (koszty w PLN). Perspektywa NFZ. ██████████	99
Tab. 45. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (koszty w PLN). Perspektywa łączna. ██████████	102
Tab. 46. Oszacowanie ceny progowej analizy przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. ██████████ Perspektywa NFZ.	110
Tab. 47. Oszacowanie ceny progowej analizy przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. ██████████. Perspektywa łączna NFZ i chorego.	110
Tab. 48. Oszacowanie ceny progowej analizy przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. ██████████. Perspektywa NFZ.	111
Tab. 49. Oszacowanie ceny progowej analizy przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. ██████████. Perspektywa łączna NFZ i chorego.	111
Tab. 50. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. Perspektywa NFZ. ██████████	111
Tab. 51. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. Perspektywa łączna NFZ i chorego. ██████████	112
Tab. 52. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. Perspektywa NFZ. ██████████	113
Tab. 53. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY. Perspektywa NFZ i chorego. ██████████	114
Tab. 54. Dopasowanie modeli wg kryteriów AIC i BIC. Przeżycie całkowite.	128
Tab. 55. Dopasowanie modeli wg kryteriów AIC i BIC. Przeżycie wolne od progresji choroby.	131
Tab. 56. Dopasowanie modeli niestratyfikowanych wg kryteriów AIC i BIC. Czas trwania leczenia.	134
Tab. 57. Dopasowanie modeli stratyfikowanych wg kryteriów AIC i BIC. Czas trwania leczenia.	135

Tab. 58. Monitorowanie leczenia I linii poza programem lekowym i aktywnej terapii II linii – koszty jednostkowe	137
Tab. 59. Opieka paliatywna/objawowa – zużycie przyjęte w oparciu o wyniki badania ankietowego i oszacowane koszty [PLN].....	138
Tab. 60. Opieka u schyłku życia na 4 tyg. przed zgonem – zużycie przyjęte w oparciu o wyniki badania ankietowego [PLN].....	140
Tab. 61. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – zużycie przyjęte w oparciu o wyniki badania ankietowego [PLN].....	143
Tab. 62. Koszty jednostkowe radioterapii.....	150
Tab. 63. Kryteria włączenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia.	152
Tab. 64. Kryteria wykluczenia badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia.....	153
Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy MEDLINE; data odcięcia: maj 2013 r.	153
Tab. 66. Spis badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia włączonych do opracowania.....	157
Tab. 67. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 11.06.2015 r.....	157
Tab. 68. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 11.06.2015 r.....	159
Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 11.06.2015 r.....	160
Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 11.06.2015 r.....	161
Tab. 71. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 11.06.2015 r.	161
Tab. 72. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego.....	163
Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 11.06.2015 r.....	164
Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 11.06.2015 r.....	164
Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 12.06.2015 r.....	165
Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 12.06.2015 r.	166
Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 12.06.2015 r.....	166
Tab. 78. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.	168
Tab. 79. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego.....	168

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat struktury modelu.....	25
Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT w badaniu MPACT.....	29
Ryc. 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca OS oraz krzywa OS wykorzystana w scenariuszu podstawowym.....	30
Ryc. 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT w badaniu MPACT.....	31
Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) vs krzywe PFS wykorzystane w scenariuszu podstawowym.....	32
Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia (ToT) w populacji ITT w badaniu MPACT.....	33
Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca ToT oraz krzywa ToT wykorzystana w scenariuszu podstawowym.....	34
Ryc. 8. Modelowany czas do wystąpienia zdarzenia vs dane Kaplana-Meiera w grupie nab-P/G.....	35
Ryc. 9. Modelowany czas do wystąpienia zdarzenia vs dane Kaplana-Meiera w grupie G.....	36
Ryc. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ): nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną vs gemcytabina. ██████████.....	93
Ryc. 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa łączna): nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną vs gemcytabina. ██████████.....	96
Ryc. 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa NFZ): nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną vs gemcytabina. ██████████.....	101
Ryc. 13. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (perspektywa łączna): nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną vs gemcytabina. ██████████.....	104
Ryc. 14. <i>Scatter plot</i> dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (PLN/QALY). Perspektywa NFZ. ██████████.....	105
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (QALY). Perspektywa NFZ ██████████.....	106
Ryc. 16. <i>Scatter plot</i> dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (PLN/QALY). Perspektywa łączna. ██████████.....	106
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (QALY). Perspektywa łączna. ██████████.....	107
Ryc. 18. <i>Scatter plot</i> dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (PLN/QALY). Perspektywa NFZ. ██████████.....	108
Ryc. 19. Krzywa akceptowalności dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (QALY). Perspektywa NFZ ██████████.....	108
Ryc. 20. <i>Scatter plot</i> dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (PLN/QALY). Perspektywa łączna. ██████████.....	109
Ryc. 21. Krzywa akceptowalności dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii (QALY). Perspektywa łączna. ██████████.....	109
Ryc. 22. Zmiana wartości ryzyka w czasie. Porównanie danych obserwowanych i 6 modeli parametrycznych.....	127
Ryc. 23. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 modeli parametrycznych dla OS.....	128

Ryc. 24. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 stratyfikowanych modeli parametrycznych dla OS.	129
Ryc. 25. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca OS oraz krzywa OS dla niestratyfikowanego modelu gamma.....	129
Ryc. 26. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca OS oraz krzywa OS dla stratyfikowanego modelu gamma.....	130
Ryc. 27. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS oraz krzywa PFS dla niestratyfikowanego modelu gamma.....	130
Ryc. 28. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS oraz krzywa PFS dla stratyfikowanego modelu gamma.....	131
Ryc. 29. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 modeli parametrycznych dla PFS.	132
Ryc. 30. PFS – skumulowane krzywe logarytmiczne ryzyka dla nab-P/G i G.	132
Ryc. 31. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 stratyfikowanych modeli parametrycznych dla PFS.	133
Ryc. 32. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca ToT oraz krzywa ToT dla niestratyfikowanego modelu gamma.....	134
Ryc. 33. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca ToT oraz krzywa ToT dla stratyfikowanego modelu gamma.....	134
Ryc. 34. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 modeli parametrycznych dla ToT.....	135
Ryc. 35. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera i 6 stratyfikowanych modeli parametrycznych dla ToT.....	136
Ryc. 36. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki (diagram PRISMA ²⁹).	156
Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z rakiem trzustki (diagram QUOROM ²⁸ /PRISMA ²⁹).	162
Ryc. 38. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla nab-paklitakselu (diagram QUOROM ²⁸ /PRISMA ²⁹).	167

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- ² Jesipowicz M, Rudzki S, Jesipowicz J, Piłat J, Matras P. Późna wykrywalność, zaawansowanie i wyniki leczenia raka trzustki. *Współczesna Onkologia* (2000) vol. 4; 2 (76-79).
- ³ National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 2.2015. Pancreatic Adenocarcinoma. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf [dostęp 11.06.2015 r.]
- ⁴ European Medicines Agency (EMA). Abraxane®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf [dostęp 09.06.2015 r.]
- ⁵ Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increase d survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1691-703.
- ⁶ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzecen_03042012.pdf [dostęp 03.06.2014 r.].
- ⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf [dostęp 02.06.2014 r.].
- ⁸ Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_04_Nowotwory%20ukladu%20pokarmowego.pdf [dostęp 09.06.2015 r.]
- ⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2015-r.> [dostęp 02.06.2015 r.].
- ¹⁰ Cancer Research UK. Pancreatic cancer incidence statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/pancreas/incidence/uk-pancreatic-cancer-incidence-statistics> [dostęp 03.06.2015 r.]
- ¹¹ NICE Decision Support Unit. TSD 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data (last updated March 2013). <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.update.d%20March%202013.v2.pdf> [dostęp 03.06.2014 r.]
- ¹² Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Centrala NFZ publikuje informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do

lutego 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146> [dostęp 30.05.2014 r.].

¹³ Celgene Corporation. A randomized phase III study of weekly ABI-007 plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. (Clinical Study Report: CA046). Wewnętrzne dane Wnioskodawcy.

¹⁴ Park SH1, Sung JY, Han SH, Baek JH, Oh JH, Bang SM, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) combination chemotherapy as second-line treatment in advanced colorectal cancer patients with irinotecan failure: a Korean single-center experience. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Sep;35(9):531-5.

¹⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp 09.06.2015 r.].

¹⁶ Romanus D, Kindler HL, Archer L, Basch E, Niedzwiecki D, Weeks J, Schrag D; Cancer and Leukemia Group B. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). *J Pain Symptom Manage.* 2012 Feb;43(2):205-17.

¹⁷ Buanes T, Heiberg T. Changes over two months in quality of life measures in patients with pancreatic cancer: A comparison between patients with and without surgery. AHPBA Annual Meeting. Buenos Aires, Argentina. 18-22 April 2010. Presidential Plenary Papers P-221.

¹⁸ Muller-Nordhorn J, Roll S, Bohmig M, et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. *Digestion.* 2006; 74(2):118-2

¹⁹ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes.* 2008; 6:84.

²⁰ Swinburn P, Lloyd A, Nathan PD, Choueiri TK, Cella D, Neary M. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) through a UK population-based study. 2010 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract Number: 400.

²¹ Tolley K, Goad C, Yi Y, et al. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2013; 14(5):749-59.

²² Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Current oncology.* 2013; 20(2):e90-e106.

²³ Doyle S, Lloyd A and Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer.* 2008; 62(3):374-80.

²⁴ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer.* 2006; 95(6):683-90.

²⁵ Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC). Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE: Rivaroxaban for the treatment of pulmonary embolism and the prevention of recurrent venous thromboembolism. 2012. http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0020/82622/ERGReport-11-03-01.pdf [dostęp 03.06.2014 r.]

²⁶ Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, et al. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making.* 2011; 31(6):800-4.

- ²⁷ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 03.06.2014 r.].
- ²⁸ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ²⁹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ³⁰ Carrato A, García P, López R, Macarulla T, Rivera F, Sastre J, Gostkorszewicz J, Benedit P, Pérez-Alcántara F. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in combination with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer in Spain: results of the PANCOSTABRAX study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 May 19;1-11.
- ³¹ Gharaibeh M, McBride A, Bootman JL, Abraham I. Economic evaluation for the UK of nab-paclitaxel plus gemcitabine in the treatment of metastatic pancreas cancer. *Br J Cancer.* 2015 Apr 14;112(8):1301-5.
- ³² All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMMSG Secretariat Assessment Report. Paclitaxel albumin-bound nanoparticles (Abraxane®) 5 mg/ml powder for suspension for infusion. Reference number: 1999. July 2014.
- ³³ Cowell W., Gladwell D., Parnaby A. Qaly weightings based on the burden of illness applied to a UK cost-effectiveness analysis of nab-paclitaxel + gemcitabine versus gemcitabine alone for the treatment of metastatic pancreatic cancer *Value in Health* 2014;17(7):A642.
- ³⁴ Fragoulakis V., Papakostas P., Pentheroudakis G., Dervenis C., Maniadakis N. Economic evaluation of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for the management of metastatic pancreatic cancer in Greece *Value in Health* 2014;17(7):A632.
- ³⁵ Chiorean E.G, Whiting S, Binder G, Dranitsaris G, Manax V. Cost-effectiveness of nab-PACLITAXEL plus gemcitabine versus erlotinib plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2014) 32:3 SUPPL 1 (abstr 353).
- ³⁶ Ko Y.-J, Tam V.C, Mittmann N, Pasteka M, Chan K.K. A cost-utility analysis of gemcitabine plus nab-PACLITAXEL in metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2013) 31:15 SUPPL 1 (abstr e17569).
- ³⁷ Informacja w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779> [stan na 03.06.2014 r.].
- ³⁸ Garau M, Shah KK, Mason AR, Wang Q, Towse A, Drummond MF. Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics.* 2011 Aug;29(8):673-85.
- ³⁹ National Institute for Health and Care Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. London: NICE, 2009. <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf> [dostęp 03.06.2014 r.].
- ⁴⁰ ██████████ Nab-paklitaksel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza kliniczna. Warszawa, czerwiec 2014.
- ⁴¹ National Institute for Health and Care Excellence. Update report on the application of the 'end of life' supplementary advice in health technology appraisals. 22 July 2009. REF: 09/055. <http://www.nice.org.uk/media/835/8E/ITEM7EndOfLifeTreatments.pdf> [dostęp 03.06.2014 r.].

⁴² Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. Załącznik do Uchwały Nr 90/2007 Rady Ministrów z dnia 15 maja 2007r.

http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0020/12494/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf [dostęp 03.06.2014 r.]

⁴³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U. 2009 nr 137 poz. 1126.