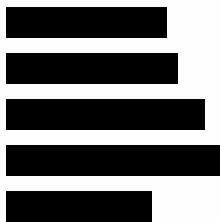


## **ANALIZA EKONOMICZNA**



# **IRYNOTEKAN LIPOSOMOWY (ONIVYDE® PEGYLATED LIPOSOMAL) W LECZENIU UOGÓLNIONEGO GRUCZOLAKORAKA TRZUSTKI**

Wersja 1.0



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: kwiecień 2021

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Servier Polska Sp. z o. o.**

ul. Jana Kazimierza 10  
01-248 Warszawa

Zamawiającego reprezentował Pan:

[REDACTED]



3.8.	Koszty.....	47
3.8.1.	Koszty leków .....	47
3.8.2.	Pozostałe koszty .....	48
<b>4.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA MODELU.....</b>	<b>50</b>
4.1.	Założenia.....	50
4.2.	Zasada działania .....	50
4.3.	Opcje modelu .....	51
<b>5.</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>53</b>
5.1.	Wyniki oceny klinicznej .....	53
5.2.	Wyniki ekonomiczne [REDAKTOWANE] .....	53
5.2.1.	Wyniki porównania na-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV.....	53
5.2.2.	Wyniki porównania na-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX .....	54
5.3.	Wyniki analizy probabilistycznej.....	56
5.3.1.	Wyniki porównania na-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV.....	56
5.3.2.	Wyniki porównania na-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX .....	59
<b>6.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>63</b>
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	63
[REDAKTOWANE]	Wyniki [REDAKTOWANE] .....	64
6.2.1.	Wyniki porównania na-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV.....	65
6.2.2.	Wyniki porównania na-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX .....	66
6.2.3.	Podsumowanie .....	68
<b>7.</b>	<b>WALIDACJA.....</b>	<b>69</b>
7.1.	Walidacja wewnętrzna .....	69
7.2.	Walidacja konwergencji.....	69
7.3.	Walidacja zewnętrzna .....	70
<b>8.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>77</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>80</b>
<b>12.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>82</b>
<b>13.</b>	<b>ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEKS A.....</b>		<b>89</b>
A.1.	Wyniki ekonomiczne analizy [REDAKTOWANE] .....	89

A.1.1. Analiza podstawowa .....	89
A.1.2. Analiza wrażliwości .....	92
A.1.3. PSA .....	95
A.2. Strategie wyszukiwania .....	101
A.2.1. Analizy ekonomiczne .....	101
A.2.2. Użyteczności .....	104
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	110

## Indeks skrótów

<b>5FU</b>	5-Fluorouracyl
<b>5FU/LV</b>	Schemat leczenia składający się z 5-fluorouracylu i leukoworyny (folinianu wapnia)
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSA</b>	Powierzchnia ciała ( <i>Body Surface Area</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>FOLFOX</b>	Schemat chemioterapii złożony z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia) i oksaliplatyny
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>IRI</b>	Irynotekan
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>na-IRI</b>	Irynotekan w pegylowanych liposomach (zamiennie: irynotekan liposomowy lub nanoliposomowy)

<b>NAPOLI-1</b>	Akronim badania klinicznego <i>(Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial)</i>
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>(National Institute for Health and Care Excellence)</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie <i>(Overall/Objective Response Rate)</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite <i>(Overall Survival)</i>
<b>PD</b>	Progresja choroby <i>(Progressive Disease)</i>
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby <i>(Progression Free Survival)</i>
<b>PSM</b>	Model przeżycia podzielonego <i>(Partitioned Survival Model)</i>
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-Adjusted Life Years)</i>
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Controlled Trial)</i>
<b>RDI</b>	Względna intensywność dawki <i>(Relative Dose Intensity)</i>
<b>█</b>	█
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby <i>(Stable Disease)</i>
<b>ToT</b>	Czas trwania terapii <i>(Time on Treatment)</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności irynotekanu liposomowego (nal-IRI, Onivyde® pegylated liposomal), stosowanego w leczeniu uogólnionego gruczolakoraka trzustki, w terapii skojarzonej z 5FU (5-fluorouracyl) i LV (leukoworyna / folinian wapnia), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie stosowanej w stadium uogólnienia choroby, zgodnie z kryteriami uzgodnionego z Ministrem Zdrowia programu lekowego.

### ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii nal-IRI + 5FU/LV, 5FU/LV oraz FOLFOX.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki, zgodnie z kryteriami programu lekowego.

Interwencją ocenianą w analizie jest irynotekan liposomowy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia) (nal-IRI + 5FU/LV) w dawkowaniu zgodnym z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Rozważanymi komparatorami dla terapii nal-IRI + 5FU/LV są:

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

Ze względu na potwierdzoną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z komparatorami analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na globalnym modelu dostarczonym przez Zamawiającego, prognozującym koszty i efekty zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model został dostosowany do warunków polskich.

Skuteczność w porównaniu schematów nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV w zakresie krzywych przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania leczenia określono na podstawie najbardziej aktualnych wyników badania klinicznego NAPOLI-1. Skuteczność schematu FOLFOX określono na podstawie wartości współczynnika hazardu względnego (HR) raportowanych w badaniu obserwacyjnym Kieler 2019.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Ceny preparatu Onivyde® pegylated liposomal uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]



Pozostałe dane kosztowe zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, koszty po progresji (koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki paliatywnej), koszty opieki terminalnej.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych wartości obejmuje lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty leczenia pacjenta, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), współczynniki kosztów-efektywności (CER) oraz ceny progowe dla nal-IRI względem tych współczynników. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 155 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie.

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

## Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### ■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności irynotekanu liposomowego (nal-IRI, Onivyde® pegylated liposomal), stosowanego w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki, w terapii skojarzonej z 5FU (5-fluorouracyl) i LV (leukoworyna / folinian wapnia), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie stosowanej w stadium uogólnienia choroby, zgodnie z kryteriami uzgodnionego z Ministrem Zdrowia programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### Populacja

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

### Interwencja

Irynotekan liposomowy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL [1].

### Komparatory

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

### Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów użyteczności (CUR) (dla porównania ze schematem FOLFOX),

- współczynniki kosztów efektywności (CER) (dla porównania ze schematem FOLFOX),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynników CUR (dla porównania ze schematem FOLFOX),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynników CER (dla porównania ze schematem FOLFOX).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [3].

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie schematu nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu ze schematem 5FU/LV przyczynia się do wydłużenia przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do niepowodzenia leczenia, a także zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym również odpowiedzi mierzonej poziomem markera CA 19-9. Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV skutkowało utrzymaniem jakości życia, a wyniki przeprowadzonej analizy metodą Q-TWIST wskazały na istotną statystycznie i klinicznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV w zakresie przeżycia pacjentów skorygowanego jego jakością. Współczynnik hazardu względnego HR wraz z przedziałem ufności wyniósł **0,75 [0,57; 0,99]** dla przeżycia całkowitego oraz **0,57 [0,43; 0,76]** dla przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w efektywności powyższych interwencji, analizę ekonomiczną dla porównania schematów nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem nal-IRI + 5FU/LV a schematem FOLFOX w II linii leczenia raka trzustki w zakresie przeżycia całkowitego, zaobserwowano natomiast istotną statystycznie przewagę schematu nal-IRI + 5FU/LV nad schematem FOLFOX w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odpowiedzi na leczenie. Współczynnik hazardu względnego HR wraz z przedziałem ufności wyniósł **0,68 [0,39; 1,20]** dla przeżycia całkowitego oraz **0,47 [0,27; 0,81]** dla przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w efektywności powyższych interwencji, analizę ekonomiczną dla porównania schematów nal-IRI + 5FU/LV oraz FOLFOX przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Analiza kosztów użyteczności pozwala na skumulowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii w jeden wskaźnik – lata życia skorygowane jakością – którego oszacowanie pozwala na wnioskowanie o opłacalności porównywanych interwencji.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej [3] zidentyfikowano badanie randomizowane NAPOLI-1 porównujące bezpośrednio nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV oraz dowodzące o wyższości interwencji ocenianej nad technologiami alternatywnymi. W konsekwencji, dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej odstąpiono od wyznaczania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych skalkulowanych w taki sposób, aby koszty terapii i wskazane współczynniki wyznaczone dla nal-IRI + 5FU/LV nie były wyższe niż dla 5FU/LV.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości nal-IRI + 5FU/LV nad schematem FOLFOX. W związku z powyższym dla tego porównania zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych skalkulowanych w taki sposób, aby koszty terapii i wskazane współczynniki wyznaczone dla nal-IRI + 5FU/LV nie były wyższe niż dla FOLFOX.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV oraz naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\text{ vs }K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4] cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad schematem FOLFOX (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

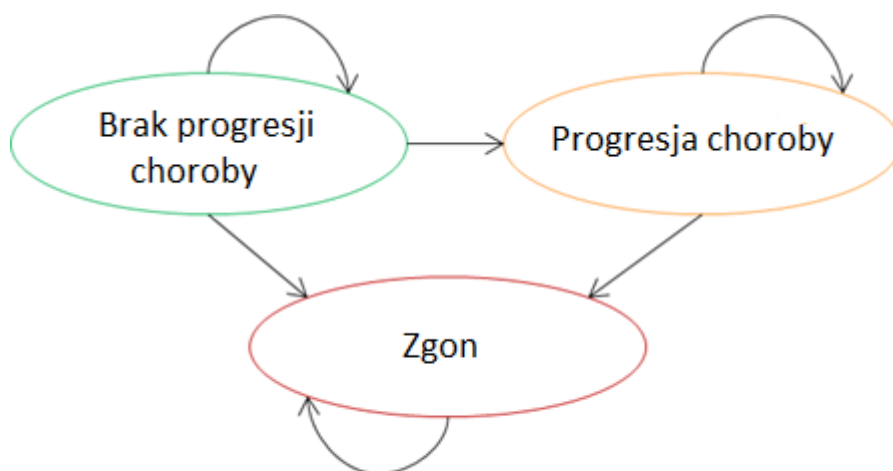
## 2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy dokonano adaptacji modelu *Onivyde® (nal-irinotecan) for the treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas, in combination with 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), in adult patients who have progressed following gemcitabine-based treatments, in comparison with 5-FU/LV and oxaliplatin + 5-FU/LV (FOLFOX)* [6] (nazywanego dalej modelem oryginalnym) dostarczonego przez Zamawiającego. Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów, dawkowania, wejściowej charakterystyki populacji (powierzchni ciała pacjenta) oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. A.2.2). Zmodyfikowano sposób naliczania kosztów terapii stosowanych po wystąpieniu progresji. Stopy dyskontowe oraz sposób dyskontowania został zmieniony odpowiednio do warunków polskich. Model został uzupełniony o dodatkowe opcje konieczne do przeprowadzenia analizy wrażliwości oraz walidacji modelu. Prezentacja wyników została dostosowana i rozszerzona do warunków polskich.

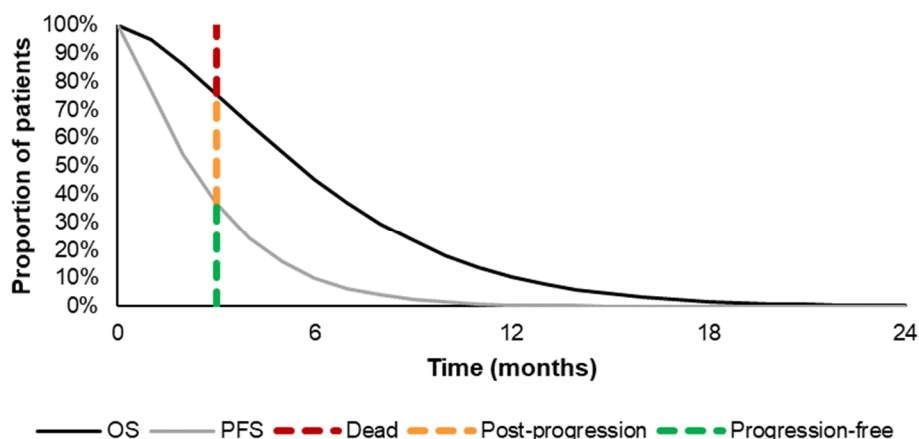
Skonstruowany model jest modelem „obszaru pod krzywą” (AUC, ang. *area under the curve*, znany również jako model podzielonego przeżycia – *partitioned survival model*). Strukturę modelu przedstawiono poniżej (Rysunek 1). Model uwzględnia trzy kluczowe, wzajemnie wykluczające się stany zdrowia związane z przeżyciem:

- brak progresji choroby - choroba wolna od progresji, określaną jako stan, w którym znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie do momentu wystąpienia progresji lub zgonu. Stan przed progresją dodatkowo dzieli się na dwie fazy:
  - w trakcie terapii,
  - brak aktywnego leczenia, przed progresją,
- progresja choroby – stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby,
- zgon.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu**



**Rysunek 2.**  
**Diagram ilustrujący, w jaki sposób krzywe przeżycia zostały uwzględnione w modelu**



Struktura modelu jest spójna z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności z badania NAPOLI-1 (tj. PFS i OS), a także dobrze odzwierciedla ścieżkę kliniczną dla uogólnionego gruczolakoraka trzustki, ponieważ przebieg leczenia pacjentów i wyniki w dużej mierze zależą od tego, czy ich choroba postępowała, czy nie. Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie zdrowia „brak



progresji”. W każdym cyklu modelu pacjenci mogą przejść do innego stanu lub pozostać w tym stanie zdrowia. Ze stanu „progresja choroby” pacjenci nie mogą wrócić do stanu „brak progresji”, a stan „zgon” jest stanem pochłaniającym.

Oprócz krzywych OS i PFS model wykorzystuje dane dotyczące czasu trwania leczenia ToT (*time on treatment*) do oszacowania kosztów leku, kosztów podania, monitorowania terapii i leczenia zdarzeń niepożądanych.

### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolaka trzustki, zgodnie z kryteriami uzgodnionego z Ministrem Zdrowia programu lekowego.

### 2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest irynotekan liposomowy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia) (nal-IRI + 5FU/LV) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL.

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [2] rozważanymi komparatorami dla terapii nal-IRI + 5FU/LV są:

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

Dawkowanie rozważanych interwencji omówiono w rozdziale 3.7.

### 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym wyniki analizy z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

### 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Techniczny horyzont czasowy w modelu ustalono na 10 lat. W przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym gruczolakiem trzustki,

niekwalifikujących się do resekcji, średni czas przeżycia wynosi 6–10 miesięcy dla choroby miejscowo zaawansowanej i ok. 3–6 miesięcy w przypadku choroby uogólnionej [2]. Biorąc pod uwagę tak krótki czas przeżycia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki, wybrany 10-letni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest adekwatny do charakteru analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych interwencji. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [7].

Aby zbadać wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki w analizie wrażliwości przyjęto jego długość równą 3 lata, co odpowiada okresowi obserwacji w badaniu NAPOLI-1, na podstawie którego otrzymano dane o efektywności (m.in. krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego) (scenariusz H).

## 2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji
- przeżycie całkowite,
- czas trwania terapii,
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.3 i 3.5.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

W celu wyznaczenia użyteczności w analizie uwzględniono dane z odnalezionego w wyniku systematycznego przeszukania badania Romanus 2012 [8], na podstawie którego określono użyteczności pacjentów w stanie po progresji choroby oraz przed progresją choroby – z podziałem na pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz stabilizacją choroby. Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie oraz stabilizacją choroby zaczerpnięto z badania NAPOLI-1 oraz z badania Kieler 2019 [9, 10]. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych literaturowych (rozd. 3.6).

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty monitorowania po zakończeniu aktywnej terapii,
- koszty po progresji (koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki paliatywnej),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

[Redacted]

[Redacted]

## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4, 7].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano stopę dyskontową w wysokości 0% zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych (scenariusz D).

## 2.11. Korekta połowy cyklu

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień, a zatem jest względnie krótka, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W przypadku tak krótkich cykli nie uwzględnienie korekty nie będzie miało prawdopodobnie wpływu na wyniki analizy.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł) [11].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy

deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla zmiennych wielowymiarowych, tj. parametrów funkcji parametrycznych czasu trwania leczenia, przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny;
- dla hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii, odsetek kobiet), poziomu RDI oraz użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla średniego wieku, BSA oraz czasu trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład normalny [12].

### **Jedno- i wielokierunkowa analizy wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W ramach jedno- i wielokierunkowych analiz wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- średniej powierzchni ciała,
- rozkładu krzywych przeżycia całkowitego dla naI-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV,
- rozkładu krzywych przeżycia bez progresji dla naI-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV,
- rozkładu krzywych czasu trwania terapii dla naI-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV,
- założeń dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych, wartości RDI i odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby dla schematu FOLFOX,
- odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby,
- wartości użyteczności stanów zdrowia.
- wartości spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych,
- dawkowania schematu FOLFOX.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

#### Średni wiek i odsetek kobiet

Średni wiek pacjentów oraz odsetek kobiet przyjęto na podstawie danych z badania NAPOLI-1 raportowanych w modelu oryginalnym [13]. Średni wiek pacjentów w badaniu wynosił [REDACTED] lat, natomiast odsetek kobiet wynosił [REDACTED]. W poniższej tabeli zestawiono omawiane parametry (Tabela 1).

Tabela 1.  
Średni wiek i odsetek kobiet – wartości w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek	[REDACTED]	NAPOLI-1 [13]
Odsetek kobiet	[REDACTED]	NAPOLI-1 [13]

#### Średnia powierzchnia ciała

Do określenia wielkości dawek leków uwzględnionych w analizie niezbędne było określenie średniej powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie w tym zakresie:

- dane z publikacji Sacco 2010 [14] – średnia powierzchnia ciała dla pacjentów z rakiem w Wielkiej Brytanii,
- badanie NAPOLI-1 (na podstawie wartości w oryginalnym modelu [13]) – średnia powierzchnia ciała pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki włączonych do badania,
- dane Głównego Urzędu Statystycznego [15, 16] – szacowana średnia powierzchnia ciała w populacji Polski  $\geq 18$  lat.

Średnią powierzchnię ciała w populacji Polski  $\geq 18$  lat obliczono, wykorzystując najbardziej aktualne dane GUS odnośnie wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) i średniego wzrostu [15, 16] oraz przy wykorzystaniu wzoru DuBois & DuBois [17].

Średnia powierzchnia ciała Polaków na podstawie danych GUS wynosi około 1,84 m<sup>2</sup>. Średnia powierzchnia ciała pacjentów z badania NAPOLI-1 wynosi [REDACTED], natomiast na podstawie publikacji Sacco 2010 wynosi 1,79 m<sup>2</sup>.

W analizie podstawowej, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, uwzględniono dane z publikacji Sacco 2010. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości z badania NAPOLI-1 oraz danych GUS. Poniżej (Tabela 2) przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

**Tabela 2.**  
**Średnia powierzchnia ciała – wartości w analizie**

Wariant	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	1,79 m <sup>2</sup>	Sacco 2010 [14]
Analiza wrażliwości (scenariusz BSA1)	■	NAPOLI-1 [13]
Analiza wrażliwości (scenariusz BSA2)	1,84 m <sup>2</sup>	GUS [15, 16]

### 3.2. Śmiertelność naturalna

W modelu zastosowano korektę przeżycia całkowitego o śmiertelność naturalną w taki sposób, aby prawdopodobieństwo zgonu w danym cyklu nie było niższe niż dla populacji ogólnej. Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie GUS tablic trwania życia za rok 2019 [18]. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2019)**

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,37%	50	0,64%	0,24%
1	0,03%	0,02%	51	0,70%	0,26%
2	0,02%	0,01%	52	0,77%	0,29%
3	0,01%	0,01%	53	0,84%	0,32%
4	0,01%	0,01%	54	0,92%	0,35%
5	0,01%	0,01%	55	1,01%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,12%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,49%
8	0,01%	0,01%	58	1,35%	0,54%
9	0,01%	0,01%	59	1,48%	0,61%
10	0,01%	0,01%	60	1,61%	0,67%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,74%
12	0,01%	0,01%	62	1,91%	0,81%
13	0,01%	0,01%	63	2,08%	0,88%
14	0,02%	0,01%	64	2,26%	0,96%
15	0,03%	0,02%	65	2,44%	1,04%
16	0,04%	0,02%	66	2,63%	1,14%



Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
17	0,05%	0,02%	67	2,80%	1,24%
18	0,06%	0,02%	68	2,98%	1,35%
19	0,07%	0,02%	69	3,16%	1,47%
20	0,08%	0,02%	70	3,34%	1,60%
21	0,08%	0,02%	71	3,55%	1,75%
22	0,09%	0,02%	72	3,78%	1,92%
23	0,09%	0,02%	73	4,03%	2,11%
24	0,10%	0,02%	74	4,31%	2,31%
25	0,10%	0,03%	75	4,63%	2,54%
26	0,10%	0,03%	76	4,98%	2,78%
27	0,11%	0,03%	77	5,37%	3,04%
28	0,12%	0,03%	78	5,81%	3,34%
29	0,12%	0,03%	79	6,33%	3,71%
30	0,13%	0,03%	80	6,95%	4,19%
31	0,14%	0,04%	81	7,67%	4,79%
32	0,15%	0,04%	82	8,54%	5,56%
33	0,16%	0,04%	83	9,51%	6,46%
34	0,17%	0,05%	84	10,52%	7,44%
35	0,18%	0,05%	85	11,53%	8,45%
36	0,19%	0,06%	86	12,52%	9,47%
37	0,20%	0,06%	87	13,50%	10,50%
38	0,21%	0,07%	88	14,52%	11,56%
39	0,23%	0,07%	89	15,62%	12,71%
40	0,25%	0,08%	90	16,84%	13,96%
41	0,27%	0,09%	91	18,22%	15,39%
42	0,29%	0,10%	92	19,68%	16,91%
43	0,32%	0,11%	93	21,23%	18,53%
44	0,35%	0,13%	94	22,86%	20,25%
45	0,39%	0,14%	95	24,58%	22,07%
46	0,43%	0,16%	96	26,38%	23,98%
47	0,48%	0,18%	97	28,27%	25,99%
48	0,53%	0,20%	98	30,23%	28,09%
49	0,58%	0,22%	99	32,27%	30,28%

### 3.3. Efektywność interwencji

Efektywność nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV przyjęto na podstawie danych zawartych w oryginalnym modelu. Skuteczność została określona przez krzywe:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czasu trwania terapii (ToT, ang. *time on treatment*).

Dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, OS i ToT zostały oszacowane przez autorów oryginalnego modelu [6, 13] na podstawie danych niepublikowanych z badania NAPOLI-1.

W przypadku schematu FOLFOX wykorzystano dane z publikacji Kieler 2019 [9, 10].

W celu uogólnienia wyników pochodzących z badania autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, Gomperta, wykładniczym, log-logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma. Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), ocenę wizualną oraz ocenę klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera.

W pierwszej kolejności, przy wyborze rozkładu najlepiej dopasowanego do danych, kierowano się kryteriami AIC i BIC. Pod uwagę wzięto również ich wizualne dopasowanie.

#### 3.3.1. nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV

##### 3.3.1.1. Dopasowanie krzywych OS

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z badania NAPOLI-1 w ramionach nal-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV (Tabela 4).

Tabela 4.  
Statystyki ekstrapolacji OS – AIC, BIC

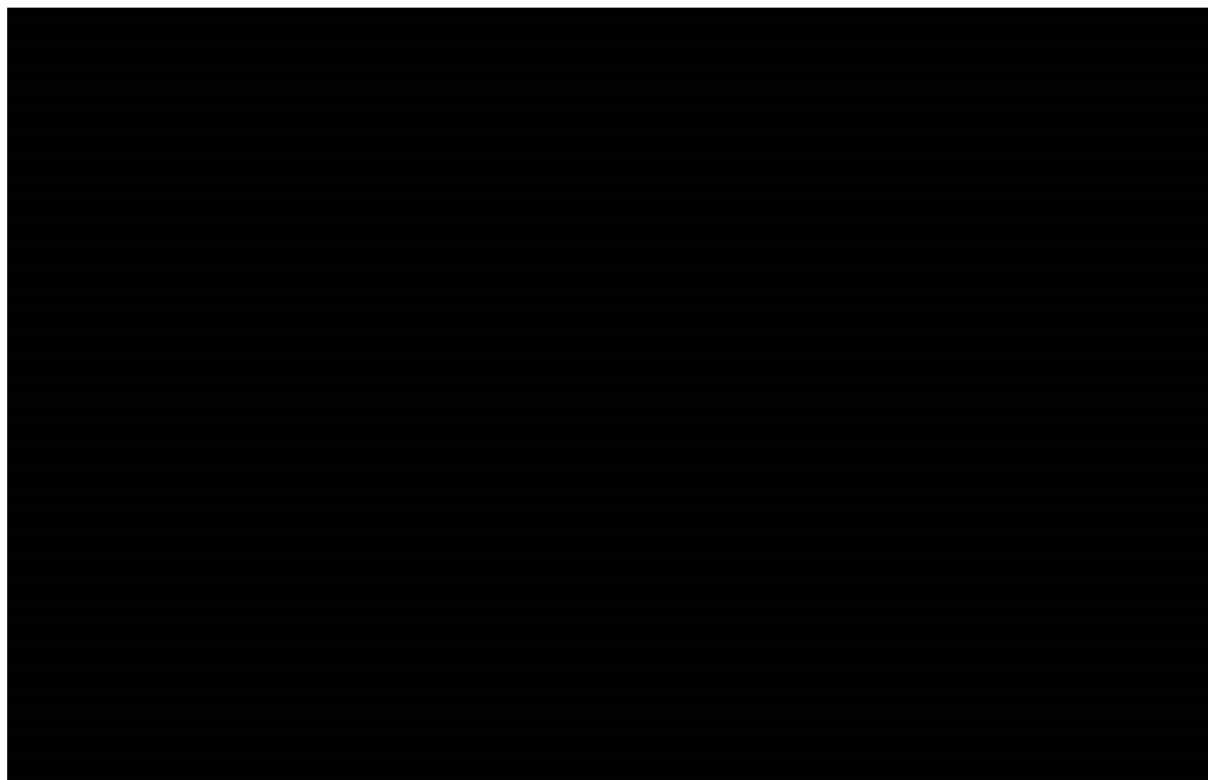
Rozkład	AIC	BIC
<b>nal-IRI + 5FU/LV</b>		
<b>Wykładniczy</b>	691,51	694,27
<b>Weibulla</b>	687,02	692,55
<b>Log-logistyczny</b>	<b>674,61</b>	<b>680,13</b>
<b>Log-normalny</b>	675,37	680,90
<b>Gomperta</b>	693,14	698,67

Rozkład	AIC	BIC
<b>Gamma uogólniony</b>	677,27	685,56
<b>5FU/LV</b>		
<b>Wykładniczy</b>	623,55	626,33
<b>Weibulla</b>	625,54	631,10
<b>Log-logistyczny</b>	599,62	605,18
<b>Log-normalny</b>	598,14	603,69
<b>Gompertza</b>	619,32	624,88
<b>Gamma uogólniony</b>	<b>593,40</b>	<b>601,74</b>

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramionach nal-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne (Wykres 1, Wykres 2).

**Wykres 1.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla nal-IRI + 5FU/LV – ekstrapolacja



**Wykres 2.**  
**Przeżycie całkowite (OS) dla 5FU/LV – ekstrapolacja**

W przypadku schematu naI-IRI + 5FU/LV najlepsze dopasowanie pod względem statystycznym otrzymano przy zastosowaniu rozkładu log-logistycznego (najniższa wartość AIC i BIC). Ocena wizualna również wskazuje na dobre dopasowanie do rzeczywistych danych z badania. Zatem w analizie podstawowej uwzględniono rozkład log-logistyczny, co jest zgodne z założeniami oryginalnego modelu [13].

W przypadku schematu 5FU/LV najlepsze dopasowanie pod względem statystycznym otrzymano przy zastosowaniu rozkładu gamma uogólnionego. Biorąc jednak po uwagę wytyczne NICE [19] w analizie podstawowej zdecydowano się wykorzystać ten sam rozkład jak w przypadku naI-IRI + 5FU/LV tj. rozkład log-logistyczny. Jest on trzeci pod względem dopasowania statystycznego (wartości AIC i BIC). Przyjęcie rozkładu log-logistycznego w przypadku obu interwencji jest zgodne z założeniami oryginalnego modelu [13].

W ramach analizy wrażliwości przetestowano rozkłady: uogólniony gamma (trzecie najlepsze dopasowanie dla naI-IRI + 5FU/LV, pierwsze dla 5FU/LV) oraz log-normalny (drugie najlepsze dopasowanie zarówno dla naI-IRI + 5FU/LV jak i 5FU/LV).

W poniższej tabeli podsumowano rozkłady uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – OS**

Wariant	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
Analiza podstawowa	log-logistyczny	log-logistyczny
Analiza wrażliwości (scenariusz OS1)	uogólniony gamma	uogólniony gamma
Analiza wrażliwości (scenariusz OS2)	log-normalny	log-normalny

### 3.3.1.2. Dopasowanie krzywych PFS

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji z badania NAPOLI-1 w ramionach nal-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Statystyki ekstrapolacji PFS – AIC, BIC**

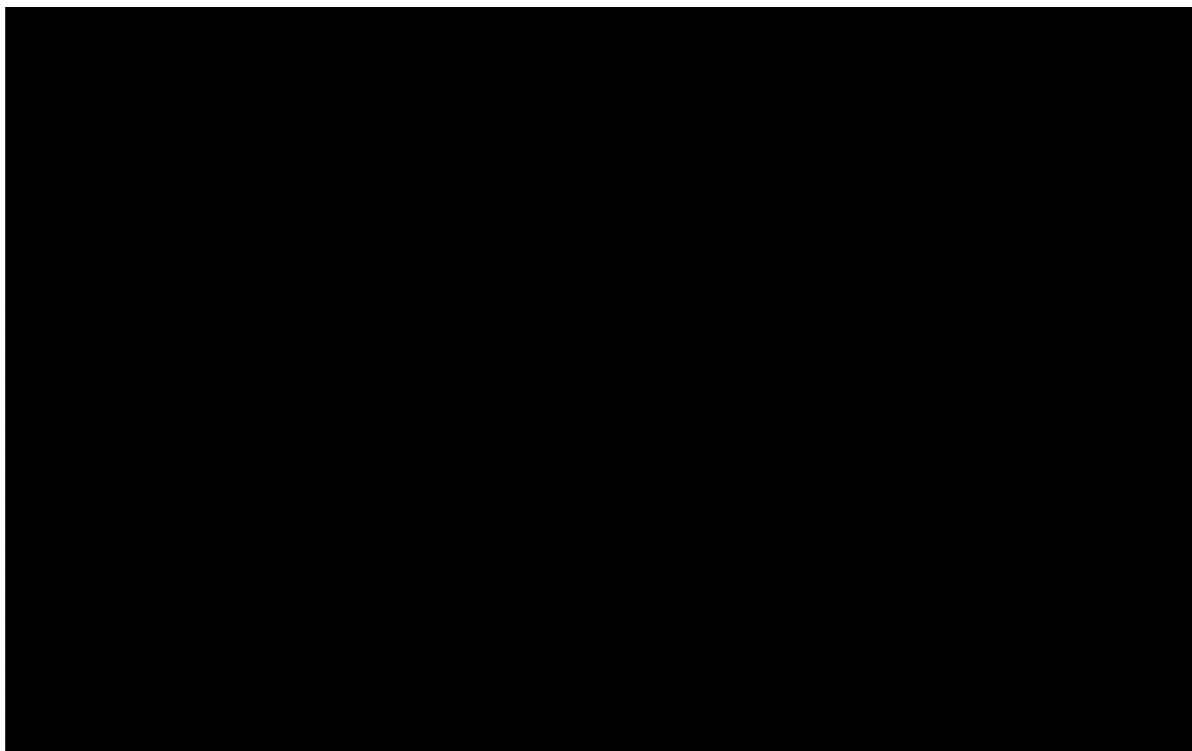
Rozkład	AIC	BIC
<b>nal-IRI + 5FU/LV</b>		
Wykładniczy	516,92	519,68
Weibulla	518,22	523,75
Log-logistyczny	501,03	506,55
Log-normalny	496,02	501,54
Gompertza	517,82	523,34
<b>Gamma uogólniony</b>	<b>492,40</b>	<b>500,69</b>
<b>5FU/LV</b>		
Wykładniczy	412,12	414,90
Weibulla	411,54	417,10
Log-logistyczny	365,43	370,98
Log-normalny	369,26	374,82
Gompertza	411,89	417,44
<b>Gamma uogólniony</b>	<b>348,23</b>	<b>356,57</b>

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramionach nal-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne (Wykres 3, Wykres 4).

**Wykres 3.**  
**Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla naI-IRI + 5FU/LV – ekstrapolacja**



**Wykres 4.**  
**Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla 5FU/LV – ekstrapolacja**



Zarówno w przypadku schematu naI-IRI + 5FU/LV jak i 5FU/LV najlepsze dopasowanie pod względem statystycznym otrzymano przy zastosowaniu rozkładu uogólnionego gamma (najniższa wartość AIC i

BIC). Ocena wizualna również wskazuje na dobre dopasowanie do rzeczywistych danych z badania. Zatem w analizie podstawowej uwzględniono rozkład uogólniony gamma, co jest zgodne z założeniami oryginalnego modelu [13].

W analizie wrażliwości przetestowano rozkład log-normalny (drugie najlepsze dopasowanie dla naI-IRI + 5FU/LV, trzecie najlepsze dopasowanie dla 5FU/LV) oraz rozkład log-logistyczny (trzecie najlepsze dopasowanie dla naI-IRI + 5FU/LV, drugie najlepsze dopasowanie dla 5FU/LV).

W poniższej tabeli podsumowano rozkłady uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – PFS

Wariant	naI-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
Analiza podstawowa	uogólniony gamma	uogólniony gamma
Analiza wrażliwości (scenariusz PFS1)	log-normalny	log-normalny
Analiza wrażliwości (scenariusz PFS2)	log-logistyczny	log-logistyczny

### 3.3.1.3. Dopasowanie krzywych ToT

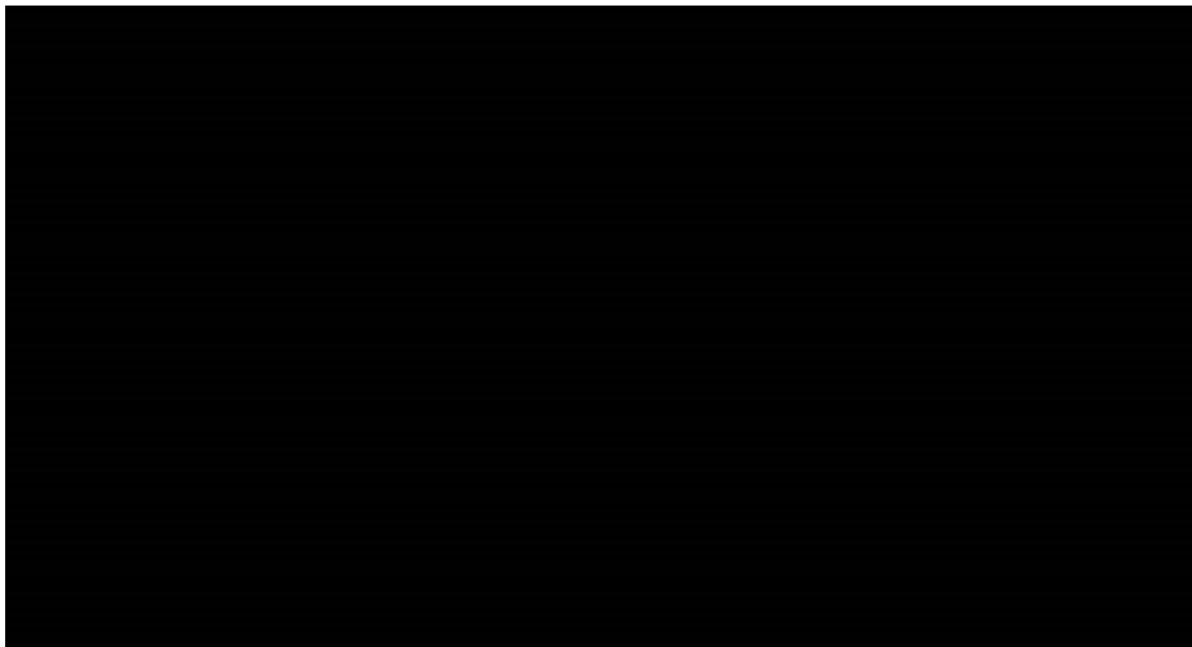
Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji z badania NAPOLI-1 (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Statystyki ekstrapolacji ToT – AIC, BIC

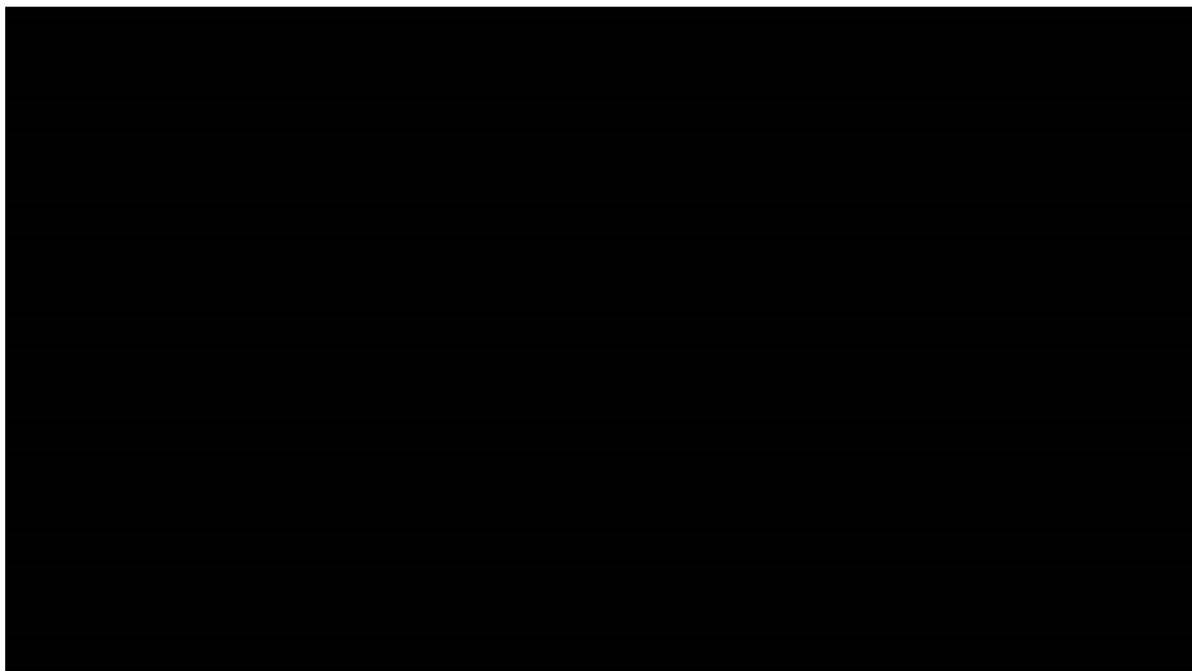
Rozkład	AIC	BIC
<b>naI-IRI + 5FU/LV</b>		
Wykładniczy	543,28	546,02
Weibulla	535,18	540,67
Log-logistyczny	535,62	541,11
Log-normalny	533,92	<b>539,41</b>
Gompertza	536,15	541,64
Gamma uogólniony	<b>532,70</b>	540,94
<b>5FU/LV</b>		
Wykładniczy	367,74	370,41
Weibulla	366,35	371,68
Log-logistyczny	<b>340,59</b>	<b>345,92</b>
Log-normalny	343,92	349,24
Gompertza	357,61	362,94
Gamma uogólniony	345,73	353,72

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia w ramionach nal-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne

**Wykres 5.**  
**Czas trwania leczenia (ToT) dla nal-IRI + 5FU/LV – ekstrapolacja**



**Wykres 6.**  
**Czas trwania leczenia (ToT) dla 5FU/LV – ekstrapolacja**



W przypadku krzywych ToT przyjęto takie same rozkłady jak w przypadku krzywych PFS, tj. rozkład uogólniony gamma w przypadku obu interwencji.



W ramach analiz wrażliwości przetestowano dwa inne rozkłady dobrze dopasowane pod względem statystycznym oraz wizualnym, tj. rozkład log-normalny oraz rozkład log-logistyczny

W poniższej tabeli podsumowano rozkłady uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – ToT**

Wariant	naI-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
Analiza podstawowa	uogólniony gamma	uogólniony gamma
Analiza wrażliwości (scenariusz ToT1)	log-normalny	log-normalny
Analiza wrażliwości (scenariusz ToT2)	log-logistyczny	log-logistyczny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 3.3.2. FOLFOX

Efektywność schematu FOLFOX w zakresie OS, PFS oraz ToT określono w oparciu o wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego Kieler 2019 [9, 10], w którym porównano terapię nal-IRI + 5FU/LV do schematu FOLFOX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie danych pochodzących z ośrodka zlokalizowanego w Austrii. Populację docelową badania stanowili pacjenci z gruczolakorakiem trzustki na 2 linii leczenia po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.

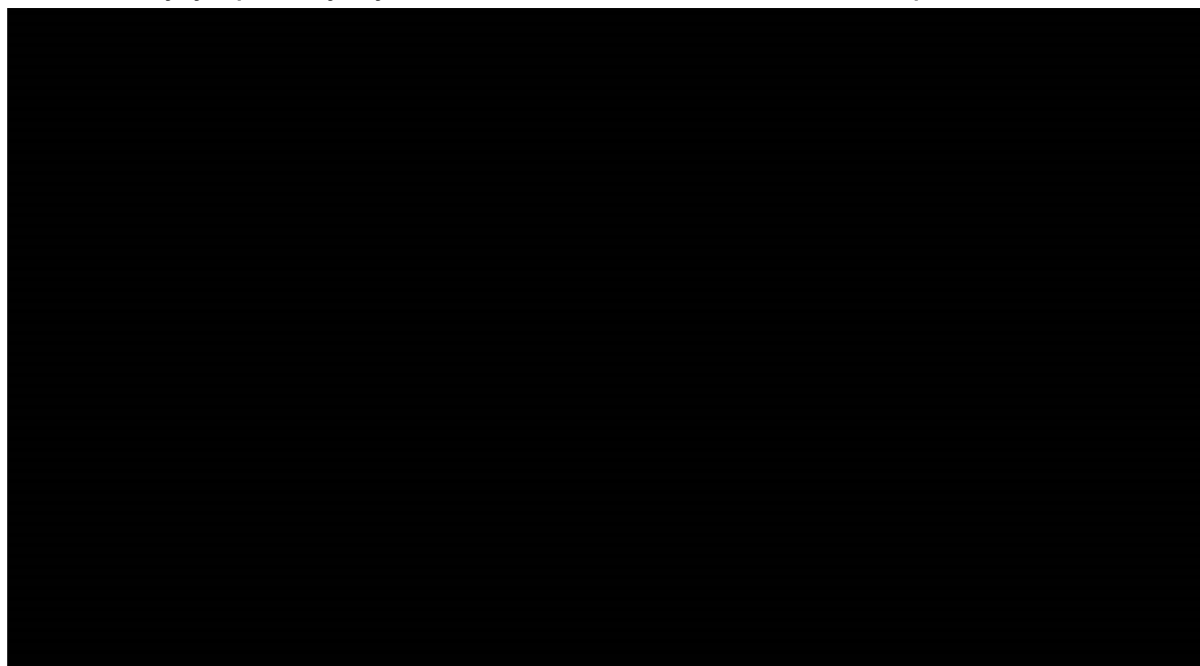
Wyniki badania Kieler 2019 zestawiono w tabeli (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Wyniki badania Kieler 2019**

Punkt końcowy	nal-IRI + 5FU/LV		FOLFOX		Porównanie	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.)	N	Mediana (mies.)	HR [95% CI]	
<b>OS</b>	30	7,41	31	6,16	0,68 [0,39; 1,20]	0,1812
<b>PFS</b>	30	4,49	31	3,44	<b>0,47 [0,27; 0,81]</b>	<b>0,0070</b>

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Kieler 2019 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem nal-IRI + 5FU/LV a schematem FOLFOX w zakresie przeżycia całkowitego, zaobserwowano natomiast istotną statystycznie przewagę schemat nal-IRI + 5FU/LV nad schematem FOLFOX w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. W publikacji nie raportowano wartości HR w odniesieniu do ToT. W ramach analizy, dla krzywej ToT przyjęto wartość współczynnika HR taką samą, jak w doniesieniu do PFS (0,47). Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe OS, PFS oraz ToT dla schematu FOLFOX.

**Wykres 8.**  
**Zestawienie krzywych parametrycznych – OS, PFS oraz ToT w ramieniu FOLFOX, analiza podstawowa**



### 3.4. Kolejne linie leczenia

W niniejszej analizie przyjęto, że tylko część pacjentów po progresji choroby otrzymuje kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast u pozostałych stosowane będzie wyłącznie leczenie paliatywne.

Ze względu na potencjalny wpływ odsetka pacjentów stosujących kolejne linie na przebieg krzywych efektywności wykorzystanych w analizie, odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia po progresji w ramionach nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV przyjęto zgodnie z modelem oryginalnym na podstawie badania klinicznego NAPOLI-1 [13]. W przypadku pacjentów leczonych schematem FOLFOX konserwatywnie przyjęto niższy odsetek zgodny z danymi dla ramienia nal-IRI + 5FU/LV (Tabela 14). Przyjęcie wartości tego odsetka takiego jak w ramieniu 5FU/LV uwzględniono w ramach scenariusza F1 analizy wrażliwości. W ramach tego scenariusza wartości wszystkich parametrów ramienia FOLFOX, dla których brak było danych z badania Kieler 2019 [9, 10] (odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych i współczynniki RDI, por. rozdz. 3.5, 3.7) przyjęto zgodnie z danymi schematu 5FU/LV.

**Tabela 14.**  
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby – analiza podstawowa

Parametr	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	FOLFOX	
			Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz F1)
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby	■	■	■	■

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz SubL) przyjęto dla wszystkich schematów odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia równy 18%, zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet [20] na podstawie danych z badania COGNOSCO [21] przeprowadzonego w 2019 r. wśród 30 polskich lekarzy zajmujących się leczeniem chorych z rakiem trzustki (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby – analiza wrażliwości – scenariusz SubL

Parametr	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	FOLFOX
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby	18%	18%	18%

### 3.5. Bezpieczeństwo

W oryginalnym modelu zostały uwzględnione następujące zdarzenia niepożądane:

- ból brzucha,
- niedokrwistość,
- biegunka,

- zmęczenie,
- nudności,
- neutropenia,
- wymioty.

W celu wyznaczenia spadku jakości życia związanego z występowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz w celu uwzględniania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych wykorzystano liczbę osobodni przypadających na dane zdarzenie niepożądane, a także liczbę osobodni ekspozycji na leczenie z badania NAPOLI-1 raportowanych w modelu oryginalnym [13]. Na podstawie powyższych wartości oszacowano liczbę zdarzeń niepożądanych przypadających na jednego pacjenta na cykl modelu.

Otrzymane wartości przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Cykliczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego

Zdarzenie niepożądane	nal-IRI + 5FU/LV			5FU/LV		
	Liczba osobodni trwania AE	Liczba osobodni ekspozycji na leczenie	Iloraz	Liczba osobodni trwania AE	Liczba osobodni ekspozycji na leczenie	Iloraz
Ból brzucha	■	■	■	■	■	■
Niedokrwistość	■	■	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■	■	■	■
Nudności	■	■	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■	■	■
Wymioty	■	■	■	■	■	■

W przypadku leczenia schematem FOLFOX konserwatywnie przyjęto takie same wartości, jak w przypadku schematu 5FU/LV (Tabela 17). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w ramach którego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla FOLFOX przyjęto takie, jak dla ramienia nal-IRI + 5FU/LV (scenariusz F2).

**Tabela 17.**  
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl (1 tydzień)

AE	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	FOLFOX	
			Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz F2)
Ból brzucha	■	■	■	■
Niedokrwistość	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■	■

AE	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	FOLFOX	
			Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz F2)
Nudności	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■
Wymioty	■	■	■	■

### 3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności dla stanów zdrowia określonych w modelu dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 4 publikacje na podstawie, których możliwe było określenie użyteczności dla stanów zdrowia, a także wielkości spadków tych użyteczności w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 uwzględnionych w modelu. Szczegóły dotyczące przeprowadzonego przeszukania zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2.2). Dodatkowo wartości użyteczności dla pacjentów z rakiem trzustki zaprezentowano również w odnalezionej analizie NICE STA ID778 [22] (Tabela 18).

**Tabela 18.** Wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi raportowane w dokumencie NICE STA ID778

Stan zdrowia / zdarzenie niepożądane	Wartość (95% CI)
<b>Użyteczności dla stanu zdrowia</b>	
Brak progresji choroby	0,742
Po progresji choroby	0,672
<b>Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych</b>	
Ból brzucha	-0,069 (-0,093; -0,045)
Anemia	-0,204 (-0,156; -0,252)
Biegunka	-0,204 (-0,156; -0,252)
Zmęczenie	-0,204 (-0,156; -0,252)
Nudności	-0,048 (-0,079; -0,016)
Neutropenia	-0,090 (-0,122; -0,058)
Wymioty	-0,048 (-0,079; -0,016)

Wartości użyteczności dla stanów bez progresji choroby i po wystąpieniu progresji w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto na podstawie publikacji Romanus 2012 [8], którą odnaleziono w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, natomiast spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych z publikacji Tam 2013 [23]. Obie publikacje, Romanus 2012 [8] oraz Tam 2013 [23], przedstawiają wartości użyteczności stanów

zdrowia pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki oszacowane z uwzględnieniem kwestionariusza EQ-5D (taryfa dla populacji Stanów Zjednoczonych). Mając na uwadze powyższe, w celu zachowania jak największej spójności w zakresie oceny jakości życia, uwzględniono oba źródła. Jest to podejście preferowane zgodnie z wytycznymi HTA [7]. W ramach przeglądu włączono również publikację Lien 2015 [24], która zawiera porównanie danych dotyczących jakości życia zebranych na potrzeby publikacji Tam 2013 [23], przeliczonych zgodnie z taryfami dla różnych państw. Odstąpiono od uwzględnienia wartości przedstawionych w publikacji Lien 2015 [24], aby nie powiększać niepewności związanej z uwzględnieniem różnego wartościowania stanów zdrowia przez poszczególne kraje. Dane z publikacji Picozzi 2017 [25] są zbliżone do tych raportowanych w badaniu Romanus 2012 [8] zatem również nie zostały przetestowane w obliczeniach.

### Użyteczności dla stanów progresja/brak progresji

W publikacji Romanus 2012 [8] oceniano jakość życia u 186 chorych z zaawansowanym nowotworem trzustki w USA, którzy w I linii byli leczeni gemcytabiną w skojarzeniu z placebo, bądź gemcytabiną w skojarzeniu z bewacyzumabem. Z powodu braku innych źródeł danych, mimo różnic między populacją docelową niniejszej analizy a populacją w publikacji Romanus 2012 [8], zdecydowano się wykorzystać wartości użyteczności z tej publikacji.

Wartości użyteczności ocenione przy pomocy kwestionariusza EQ-5D oszacowano dla pacjentów z progresją choroby, ze stabilizacją choroby oraz częściową odpowiedzią na leczenie (pacjenci byli dopasowywani do wymienionych stanów co 8 tygodni). Użyteczności raportowane w publikacji Romanus 2012 [8] przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Użyteczności raportowane w publikacji Romanus 2012

Parametr	Progresja choroby (n=52)		Stabilizacja choroby (n=92)		Całkowita/Częściowa odpowiedź (n=35)	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
<b>Wartość początkowa</b>	0,77	0,13	0,79	0,14	0,79	0,14
<b>Wartość po 8 tygodniach</b>	0,73	0,18	0,81	0,15	0,81	0,15
<b>Zmiana</b>	-0,0441	0,221	0,0198	0,158	0,0258	0,179

Wartość początkową użyteczności każdego ze stanów oraz zmianę po 8 tygodniach wykorzystano do obliczenia średniej wartości użyteczności (średnia z wartości początkowej oraz wartości po 8 tygodniach). W tabeli poniżej przedstawiono przeprowadzone obliczenia oraz otrzymane wartości (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**Wartości użyteczności oszacowane na podstawie publikacji Romanus 2012**

Parametr	Progresja choroby	Stabilizacja choroby	Całkowita/Częściowa odpowiedź
Wartość początkowa	0,77	0,79	0,79
Zmiana	-0,0441	0,0198	0,0258
Wartość po 8 tygodniach (obliczona na podstawie raportowanej zmiany)	0,726	0,810	0,816
Średnia	0,748	0,800	0,803

Wartość użyteczności w stanie „progresja choroby” przyjęto zgodnie z badaniem Romanus 2012 na poziomie 0,748 niezależnie od stosowanego schematu leczenia.

Wartości użyteczności w stanach „stabilizacja choroby” oraz „całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie” wykorzystano do oszacowania wartości użyteczności w stanie „brak progresji”. W tym celu wartości użyteczności w tych stanach zważono częstością występowania ogólnej / obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall/objective response rate*, ORR) oraz stabilizacji choroby (ang. *stable disease*, SD) w zależności od stosowanej terapii. Odsetek pacjentów z ORR oraz SD był dostępny w analizie klinicznej [3] na podstawie badania NAPOLI-1 (dla schematów naI-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV) oraz na podstawie badania Kieler 2019 (dla schematów naI-IRI + 5FU/LV i FOLFOX) (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Odsetek pacjentów z ogólną/obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz ze stabilizacją choroby na podstawie badania NAPOLI-1 oraz badania Kieler 2019**

Źródło	Schemat	ORR – ogólna/obiektywna odpowiedź na leczenie			SD – stabilizacja choroby		
		n	N	%	n	N	%
NAPOLI-1	naI-IRI+5FU/LV	20	117	17%	38	117	32%
	5FU/LV	1	119	1%	26	119	22%
Kieler 2019	naI-IRI+5FU/LV	7	30	23%	11	30	37%
	FOLFOX	2	31	6%	11	31	35%

Otrzymane powyżej odsetki znormalizowano w celu uzyskania rozkładu pacjentów z ORR oraz SD wśród pacjentów bez progresji choroby (tj. wśród pacjentów z ORR lub SD). Na podstawie tak uzyskanych odsetków oraz wartości użyteczności dla stanów „stabilizacja choroby” i „całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie” z publikacji Romanus 2012 [8] wyznaczono wartości użyteczności w stanie „brak progresji”. W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości (Tabela 22).



**Tabela 22.**  
**Wartości użyteczności w stanie brak progresji**

Źródło	Schemat	Parametr	Odpowiedź na leczenie (ORR)	Stabilizacja choroby (SD)	Brak progresji (Średnia ważona z ORR i SD)
NAPOLI-1	nal-IRI+5FU/LV	Odsetek	34%	66%	-
		Wartość użyteczności	0,803	0,800	0,8009
	5FU/LV	Odsetek	4%	96%	
		Wartość użyteczności	0,803	0,800	0,8000
Kielar 2019	nal-IRI+5FU/LV	Odsetek	39%	61%	
		Wartość użyteczności	0,803	0,800	0,8011
	FOLFOX	Odsetek	15%	85%	
		Wartość użyteczności	0,803	0,800	0,8004

W analizie podstawowej dla schematu nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV w przypadku braku progresji wykorzystano wartości oszacowane na podstawie badania NAPOLI-1, tj. 0,8009 dla nal-IRI + 5FU/LV oraz 0,8000 dla 5FU/LV. W przypadku schematu FOLFOX przyjęto, że wartość użyteczności dla tego schematu będzie równa wartości użyteczności dla schematu nal-IRI + 5FU/LV uzyskanej na podstawie badania NAPOLI-1 pomnożonej przez iloraz użyteczności dla schematów FOLFOX i nal-IRI + 5FU/LV uzyskanych z badania Kielar 2019 (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
**Wartości użyteczności dla stanu bez progresji na podstawie badania NAPOLI-1**

Schemat	Brak progresji
nal-IRI+5FU/LV	0,8009
5FU/LV	0,8000
FOLFOX	0,8002 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> =  $0,8009 \cdot \frac{0,8004}{0,8011}$  przy zachowaniu proporcji użyteczności na podstawie badania Kielar 2019

Rozważono również uwzględnienie użyteczności wyznaczonych na podstawie badania Kielar 2019 jako podstawowego zestawu danych dla schematów nal-IRI + 5FU/LV i FOLFOX. W takim przypadku wartość użyteczności dla schematu 5FU/LV wyznaczono jako wartość użyteczności dla schematu nal-IRI + 5FU/LV uzyskanej na podstawie badania Kielar 2019 pomnożoną przez iloraz użyteczności dla schematów 5FU/LV i nal-IRI + 5FU/LV uzyskanych z badania NAPOLI-1 (Tabela 24). Uzyskany w ten sposób zestaw użyteczności dla stanu „brak progresji” nie różni się znacząco od uzyskanego na podstawie badania NAPOLI-1 uwzględnionego w analizie podstawowej (Tabela 23), a jego implementacja w analizie nie ma istotnego wpływu na wyniki. Dlatego zdecydowano o nieuwzględnieniu tego zestawu danych w analizie wrażliwości.

**Tabela 24.**  
Wartości użyteczności dla stanu bez progresji na podstawie badania Kieler 2019

Schemat	Brak progresji
nal-IRI + 5FU/LV	0,8011
5FU/LV	0,8001 <sup>a</sup>
FOLFOX	0,8004

<sup>a</sup> =  $0,8011 \cdot \frac{0,8000}{0,8009}$  przy zachowaniu proporcji użyteczności na podstawie badania NAPOLI-1

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz U) przetestowano wartości wykorzystane przez autorów oryginalnego modelu (Tabela 25). Dane te zostały zaczerpnięte z dokumentu NICE STA ID1058 [26] i stanowią dostosowanie użyteczności z publikacji Romanus 2012 [8] do wartości brytyjskich. Przyjęto, że wartość użyteczności w stanie „brak progresji” jest niezależny od stosowanej terapii.

**Tabela 25.**  
Wartości użyteczności dla stanów zdrowia – model oryginalny

Stan zdrowia	Wartość
Brak progresji choroby	0,74
Po progresji choroby	0,67

Ze względu na fakt, iż dane zaprezentowane w dokumencie NICE STA ID778 [22] (por. Tabela 18) są zbliżone do wartości z modelu oryginalnego, odstąpiono od testowania ich w ramach dodatkowego scenariusza.

W poniższych tabelach zestawiono wartości wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 26, Tabela 27).

**Tabela 26.**  
Wartości użyteczności – analiza podstawowa

Schemat	Brak progresji	Progresja
nal-IRI+5FU/LV	0,8009	0,748
5FU/LV	0,8000	0,748
FOLFOX	0,8002	0,748

**Tabela 27.**  
Wartości użyteczności dla stanów zdrowia wykorzystane w obliczeniach przez autorów oryginalnego modelu – analiza wrażliwości (scenariusz U)

Schemat	Brak progresji	Progresja
nal-IRI+5FU/LV	0,74	0,67
5FU/LV	0,74	0,67
FOLFOX	0,74	0,67

### Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4.

Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej Tam 2013 [23] obejmującej pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki, w której przedstawiono ocenę jakości życia hipotetycznego pacjenta dokonaną na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród onkologów w Kanadzie. W ramach tego badania do 60 onkologów medycznych rozesłano ankiety papierowe zawierające różne scenariusze kliniczne dla pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki poddawanych leczeniu chemioterapią, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane lub bez zdarzeń niepożądanych. Eksperci kliniczni oceniali jakość życia pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W publikacji Tam 2013 raportowano wartości użyteczności w stanie „stabilizacja choroby” oraz w stanach związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Na podstawie różnicy między użytecznością w stanie „stabilizacja choroby” a użytecznościami w stanach związanych ze zdarzeniami niepożądanymi oszacowano spadki użyteczności, które wykorzystano w analizie. W poniżej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w publikacji Tam 2013 (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Użyteczności raportowane w publikacji Tam 2013

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	SD	Różnica
Stabilizacja choroby	0,72	0,185	
Nudności i wymioty	0,526	0,235	-0,194
Biegunka	0,508	0,207	-0,212
Gorączka neutropeniczna	0,589	0,171	-0,131
Zmęczenie	0,247	0,239	-0,473

W przypadku zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie, a nieraportowanych w publikacji Tam 2013, przyjęto następujące założenia:

- spadki użyteczności związane z anemią oraz bólem brzucha przyjęto konserwatywnie (ze względu na częstsze ich występowanie w ramieniu interwencji ocenianej) równe najniższemu spośród raportowanych spadków użyteczności – 0,473 (jak dla zmęczenia),
- spadek użyteczności związany z neuropenią przyjęto jak w przypadku gorączki neutropenicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono spadki użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – analiza podstawowa

AE	Spadek użyteczności związany z AE	Źródło
Ból brzucha	0,473	Tam 2013 (zmęczenie)
Anemia	0,473	Tam 2013 (zmęczenie)

AE	Spadek użyteczności związany z AE	Źródło
Biegunka	0,212	Tam 2013
Zmęczenie	0,473	Tam 2013
Nudności	0,194	Tam 2013 (nudności/wymioty)
Neutropenia	0,131	Tam 2013 (gorączka neutropeniczna)
Wymioty	0,194	Tam 2013 (nudności/wymioty)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono spadki użyteczności przyjęte w ramach oryginalnego modelu, które zaczerpnięto z publikacji Doyle 2008 [27] i Nafees 2008 [28] raportujących spadki użyteczności w raku płuca. Poniżej zaprezentowano wartości spadków użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – analiza wrażliwości (scenariusz DisU)

AE	Spadek użyteczności związany z AE	Źródło
Ból brzucha	0,069	Doyle 2008
Anemia	0,073	Nafees 2008 (zmęczenie)
Biegunka	0,047	Nafees 2008
Zmęczenie	0,073	Nafees 2008
Nudności	0,048	Nafees 2008 (nudności/wymioty)
Neutropenia	0,090	Nafees 2008
Wymioty	0,048	Nafees 2008 (nudności/wymioty)

### 3.7. Dawkowanie

Dawkowanie preparatu Onivyde® przyjęto zgonie z charakterystyką produktu leczniczego [1]. Zgodnie z zapisami ChPL, na-IRI podawany jest w dwutygodniowych odstępach zgodnie ze schematem:

- Onivyde® w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie w ciągu 90 minut,
- następnie leukoworyna/folinian wapnia w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie w ciągu 30 minut,
- następnie 5FU w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie w ciągu 46 godzin.

Dawkowanie schematu 5FU/LV zaczerpnięto z badania NAPOLI-1 [29]:

- LV w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> p.c. w ciągu 30 minut,
- następnie 5FU w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup> p.c. w ciągu 24 godzin podawany w dniach 1., 8., 15. oraz 22., następnie 2 tygodnie przerwy.

W przypadku dawkowania schematu FOLFOX, rozważono dwa schematy dawkowania:

- na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [30],

- na podstawie informacji zawartych w oryginalnym modelu zgodnymi z zaleceniami brytyjskiego *National Health Service* (NHS) [31].

W analizie podstawowej wykorzystano dawkowanie schematu FOLFOX na podstawie wytycznych PTOK [30], jako wariant najbardziej prawdopodobny w polskiej praktyce klinicznej. Zgodnie z tymi wytycznymi cykl leczenia schemat FOLFOX podawany jest co 6 tygodni zgodnie z poniższym dawkowaniem:

- oksaliplatyna w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> p.c. w dniach 8. i 22.,
- LV w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> p.c. w dniach 1., 8., 15. i 22.,
- 5FU 2000 mg/m<sup>2</sup> p.c. w ciągu 24 godzin podawany w dniach 1., 8., 15. i 22.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz DosF) rozważono dawkowanie FOLFOX zgodne z oryginalnym modelem. W tym wariantcie FOLFOX podawany jest co 2 tygodnie zgodnie z poniższym dawkowaniem:

- oksaliplatyna w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana równocześnie z LV w dawce 350 mg w ciągu 2 godzin,
- 5FU w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawany w bolusie przez 5 minut, a następnie 5FU podawany w infuzji trwającej 46 godzin w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup> p.c.

W poniższej tabeli zastawiono dawkowanie schematów przyjęte w analizie (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie**

Schemat leczenia	Lek	Dawka	Dni podania
nal-IRI + 5FU/LV	nal-IRI	70 mg/m <sup>2</sup> p.c. dożylnie w ciągu 90 minut	Dzień 1. 2-tygodniowego cyklu
	LV	400 mg/m <sup>2</sup> p.c. dożylnie w ciągu 30 minut	
	5FU	2400 mg/m <sup>2</sup> p.c. dożylnie w ciągu 46 godzin	
5FU/LV	LV	200 mg/m <sup>2</sup> p.c.	Dni 1., 8., 15 oraz 22. 6-tygodniowego cyklu
	5FU	2000 mg/m <sup>2</sup> p.c. w ciągu 24 godzin	
FOLFOX – analiza podstawowa	OXA	85 mg/m <sup>2</sup>	Dni 1., 8., 15 oraz 22. 6-tygodniowego cyklu
	LV	200 mg/m <sup>2</sup> w ciągu 24 godzin	
	5FU	2000 mg/m <sup>2</sup> w ciągu 24 godzin	
FOLFOX – analiza wrażliwości (scenariusz DosF)	OXA	85 mg/m <sup>2</sup> w ciągu 2 godzin	Dzień 1. 2-tygodniowego cyklu
	LV	350 mg w ciągu 2 godzin	
	5FU - bolus	400 mg/m <sup>2</sup> w ciągu 5 minut	
	5FU	2400 mg/m <sup>2</sup> w ciągu 46 godzin	

## Względna intensywność dawki

W modelu uwzględniono względną intensywność dawki dla rozważanych leków (ang. *relative dose intensity*, RDI), tj. stosunek średniej stosowanej dawki do dawki zalecanej. Wartości RDI dla schematów nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV przyjęto na podstawie badania NAPOLI-1 zgodnie z wartościami podanymi w oryginalnym modelu [13] (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
Względna intensywność dawki dla schematów nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV – badanie NAPOLI-1

Schemat leczenia	Lek	RDI
nal-IRI + 5FU/LV	nal-IRI	■
	LV	■
	5FU	■
5FU/LV	LV	■
	5FU	■

Wartości RDI dla leków stosowanych w schemacie FOLFOX przyjęto konserwatywnie na podstawie wartości dla schematu nal-IRI + 5FU/LV przy założeniu, że RDI dla OXA odpowiada wartości RDI dla nal-IRI.

Przyjęcie odsetków takich jak w ramieniu 5FU/LV uwzględniono w ramach scenariusza F1 analizy wrażliwości. W ramach tego scenariusza wartości wszystkich parametrów ramienia FOLFOX, dla których brak było danych z badania Kieler 2019 [9, 10] (odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby, prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych i współczynniki RDI, por. rozdz. 3.4, 3.5) przyjęto zgodnie z danymi schematu 5FU/LV. Ponieważ schemat 5FU/LV obejmuje jedynie dwa leki a w ramach FOLFOX pacjenci otrzymują dodatkowo OXA, przyjęto, że RDI dla OXA jest równe wartości RDI dla LV ze względu na ich równoczesne podanie w ramach schematu FOLFOX.

Przyjęte wartości RDI w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Względna intensywność dawki dla schematów nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV – wartości przyjęte w analizie

Schemat leczenia	Lek	RDI	Źródło
nal-IRI + 5FU/LV	nal-IRI	■	NAPOLI-1
	LV	■	
	5FU	■	
5FU/LV	LV	■	NAPOLI-1
	5FU	■	



### 3.8.1.2. Pozostałe leki

Koszty pozostałych leków zostały zaczerpnięte z komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [32]. W ramach tego komunikatu raportowane są ceny jednostkowe dla wszystkich ośmiu substancji czynnych wymienionych powyżej. W analizie przyjęto średni koszt tych substancji na podstawie danych za styczeń 2021 roku - jest to ostatni miesiąc, dla którego są dostępne dane. Poniższa tabela przedstawia koszty za 1 mg odpowiednio folinianu wapnia, fluorouracylu oraz oksaliplatyny (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
Koszt substancji czynnych na podstawie danych DGL NFZ

Kod świadczenia	Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostki
5.08.10.0000005	folinian wapnia	1 mg	0,16 zł
5.08.10.0000028	fluorouracyl	1 mg	0,01 zł
5.08.10.0000049	oksaliplatyna	1 mg	0,54 zł

### 3.8.2. Pozostałe koszty

W poniższej tabeli zestawiono koszty wykorzystane w przeprowadzanych obliczeniach. Wartości tych kosztów zostały wyznaczone na podstawie analizy wpływu na budżet [20]. W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

**Tabela 36.**  
Koszty uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Koszt
<b>Koszty podania leków (koszt jednorazowego podania)</b>	
nal-IRI + 5FU/LV	973,44 zł
5FU/LV	1 114,04 zł
FOLFOX	1 114,04 zł
<b>Koszty monitorowania i diagnostyki (koszt tygodniowy)<sup>a</sup></b>	
nal-IRI + 5FU/LV	101,84 zł
5FU/LV	33,80 zł
FOLFOX	33,80 zł
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – koszt na zdarzenie</b>	
Ból brzucha	0,00 zł
Niedokrwistość	2 225,97 zł
Biegunka	3 292,22 zł
Zmęczenie	44,00 zł
Nudności	3 292,22 zł



Schemat leczenia		Koszt
<b>Neutropenia</b>		6 643,48 zł
<b>Koszty kolejnych linii leczenia (koszt tygodniowy)<sup>b</sup></b>		
<b>nal-IRI + 5FU/LV</b>	<b>Koszty leków</b>	39,14 zł
	<b>Koszty podania leków</b>	149,16 zł
	<b>Koszty monitorowania</b>	12,54 zł
<b>5FU/LV</b>	<b>Koszty leków</b>	46,97 zł
	<b>Koszty podania leków</b>	178,99 zł
	<b>Koszty monitorowania</b>	15,05 zł
<b>FOLFOX</b>	<b>Koszty leków</b>	39,14 zł
	<b>Koszty podania leków</b>	149,16 zł
	<b>Koszty monitorowania</b>	12,54 zł
<b>Pozostałe koszty</b>		
<b>Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia (koszt tygodniowy)<sup>c a</sup></b>		10,12 zł
<b>Opieka paliatywna (koszt tygodniowy)<sup>d a</sup></b>		37,50 zł
<b>Opieka terminalna (jednorazowo w przypadku zgonu)</b>		5 991,54 zł

a) W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

b) Koszty uwzględniające odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia z rozdz. 3.4

c) Koszt naliczany pacjentom, którzy zakończyli leczenie, ale nie mają progresji choroby

d) Koszt naliczany pacjentom, u których wystąpiła progresja, ale nie stosują kolejnej linii leczenia

## 4. Charakterystyka modelu

### 4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- W analizie nie zastosowano korekty połowy cyklu.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji w modelu obejmujący 10 lat).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W analizie wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów i efektów klinicznych.

- Modelowanie choroby oparto o model przeżycia podzielonego (PSM) z uwzględnieniem krzywych ToT, PFS, OS.
- Skuteczność w porównaniu schematów naI-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV w zakresie krzywych przeżycia ToT, PFS i OS określono na podstawie najbardziej aktualnych wyników badania NAPOLI-1, zaimplementowanych w modelu dostarczonym przez Zamawiającego. Skuteczność schematu FOLFOX określono na podstawie wartości współczynnika HR raportowanych w publikacji Kieler 2019 [9, 10].
- Sposób modelowania oraz dane dotyczące bezpieczeństwa zaczerpnięto z oryginalnego modelu.
- Wartości użyteczności stanu zdrowia wykorzystano w oparciu o publikację Romanus 2012 [8] i wyniki badań NAPOLI-1 i Kieler 2019, natomiast spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z publikacji Tam 2013 [23].
- Koszty uwzględnione w niniejszej analizie zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [20].

### 4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu, w którym wyróżniono następujące stany:

- „brak progresji” – zdefiniowany jako stan od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu; jest to stan startowy modelu,
- „progresja choroby” – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby,
- zgon.

Na początku symulacji kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan „brak progresji”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywej czasu leczenia (ToT). W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” - odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” - pozostała część kohorty. Wśród pacjentów przebywających w stanie „brak progresji choroby” za pomocą krzywej ToT wyznaczany jest odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem porównanych interwencji.

Do każdego stanu przypisano koszty (patrz rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.6).

### 4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
<b>Cover</b>	Arkusz z podstawowymi informacjami o modelu
<b>Intro</b>	Arkusz, na którym przedstawiono strukturę modelu.
<b>Controls</b>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę ustawień modelu
<b>Survival</b>	Arkusz z danymi dotyczącymi OS, PFS oraz DoT
<b>AEs</b>	Arkusz z danymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych
<b>Costs</b>	Arkusz z danymi dotyczącymi kosztów
<b>Utility</b>	Arkusz z danymi dotyczącymi użyteczności stanów zdrowia
<b>Parameters</b>	Arkusz z parametrami modelu
<b>PF - Onivyde</b>	Arkusz z obliczeniami dla ramienia naI-IRI + 5FU/LV
<b>PF - 5-FULV</b>	Arkusz z obliczeniami dla ramienia 5FU/LV
<b>PF - FOLFOX</b>	Arkusz z obliczeniami dla ramienia FOLFOX

Arkusz	Charakterystyka
<b>Results</b>	Zestawienie wyników analizy deterministycznej
<b>Detailed Results</b>	Zestawienie wyników analizy deterministycznej z podziałem na kategorie kosztowe
<b>PSA</b>	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej

## 5. Wyniki

### 5.1. Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.  
Wyniki oceny klinicznej – analiza podstawowa

Parametr	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	FOLFOX	Różnica nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	Różnica nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX
QALY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
LY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 5.2. Wyniki ekonomiczne [Redacted]

#### 5.2.1. Wyniki porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV

[Redacted text]

Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.  
Wyniki analizy kosztów dla nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – analiza podstawowa, [Redacted]

Kategoria	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	Różnica
Koszty leków, w tym	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	Różnica
Koszty nal-IRI			
Koszty pozostałych leków			
<b>Koszty podania leków</b>			
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</b>			
<b>Koszty monitorowania leczenia</b>			
<b>Koszty monitorowania – brak aktywnego leczenia przed progresją</b>			
<b>Koszty kolejnych linii leczenia</b>			
<b>Koszty opieki paliatywnej</b>			
<b>Koszty opieki terminalnej</b>			
<b>Koszty całkowite</b>			

[Redacted content]

[Redacted content]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40. Wyniki dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – analiza podstawowa, [Redacted]

Kategoria	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV
ICUR [zł/QALY]	
ICER [zł/LY]	
Cena progowa względem ICUR <sup>a</sup>	
Cena progowa względem ICER <sup>a</sup>	

a) ceny zbytu netto

**5.2.2. Wyniki porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX**

[Redacted content]

**Tabela 41.**  
Wyniki analizy kosztów dla naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX – analiza podstawowa, █████

Kategoria	naI-IRI + 5FU/LV	FOLFOX	Różnica
<b>Koszty leków, w tym</b>	█████	█████	█████
Koszty naI-IRI	█████	█████	█████
Koszty pozostałych leków	█████	█████	█████
<b>Koszty podania leków</b>	█████	█████	█████
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</b>	█████	█████	█████
<b>Koszty monitorowania leczenia</b>	█████	█████	█████
<b>Koszty monitorowania – brak aktywnego leczenia przed progresją</b>	█████	█████	█████
<b>Koszty kolejnych linii leczenia</b>	█████	█████	█████
Koszty opieki paliatywnej	█████	█████	█████
Koszty opieki terminalnej	█████	█████	█████
<b>Koszty całkowite</b>	█████	█████	█████

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
Wyniki dla porównania naI-IRI + 5FU/LV vs FOFOX – analiza podstawowa, █████

Kategoria	naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX
ICUR [zł/QALY]	█████
ICER [zł/LY]	█████
Cena progowa względem ICUR <sup>a</sup>	█████
Cena progowa względem ICER <sup>a</sup>	█████

a) ceny zbytu netto

[REDACTED]

Tabela 43.  
Współczynnik CUR i CER dla porównania naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX – analiza podstawowa, [REDACTED]

Kategoria	naI-IRI + 5FU/LV	FOLFOX
CUR [zł / QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
CER [zł / LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa względem CUR <sup>a</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa względem CER <sup>a</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]

a) ceny zbytu netto

### 5.3. Wyniki analizy probabilistycznej

#### 5.3.1. Wyniki porównania naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV

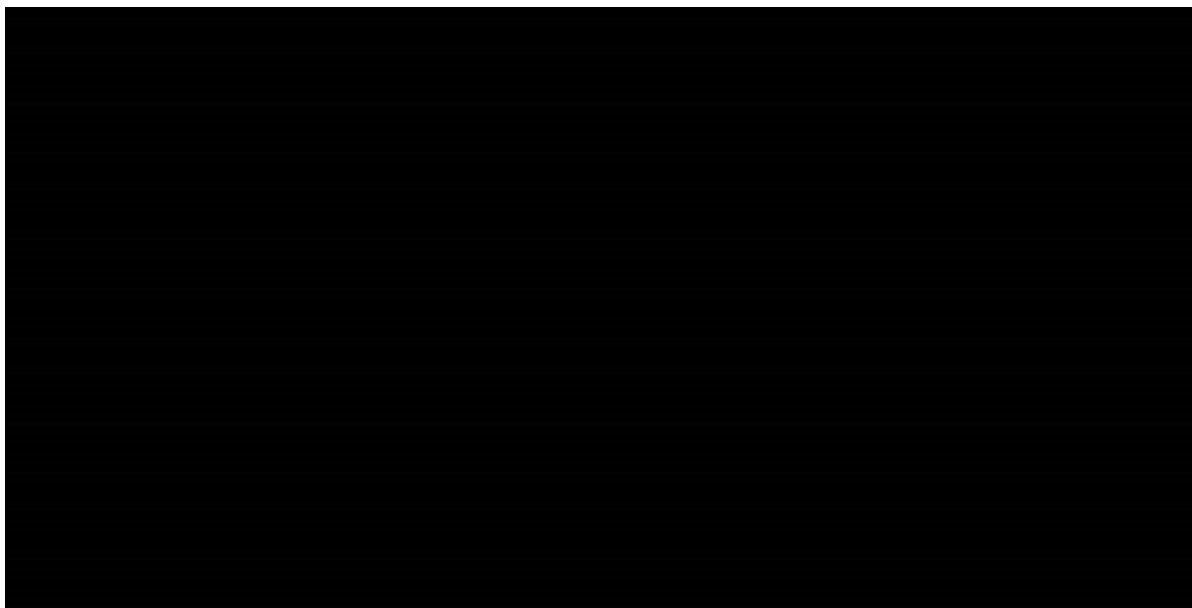
##### 5.3.1.1. Wyniki ze względu na QALY

[REDACTED]



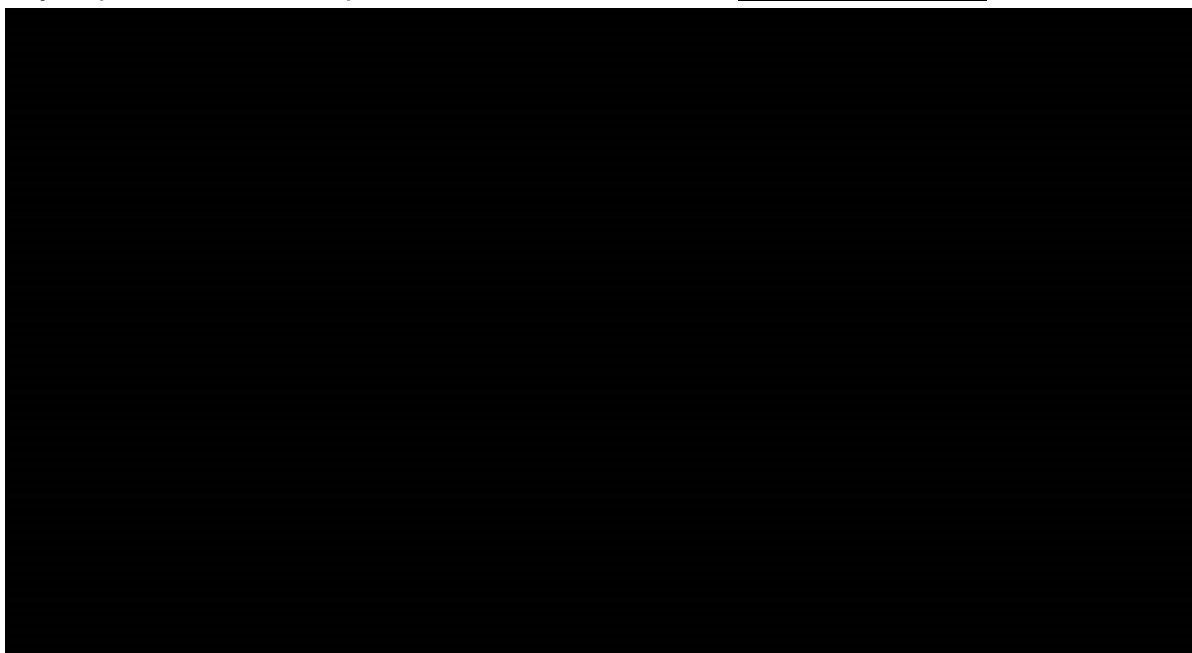
**Wykres 9.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – [REDACTED]**



**Wykres 10.**

**Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV [REDACTED]**



W poniższej tabeli (Tabela 44) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

**Tabela 44.**

**Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV, █████**

Ćwiartka	Wartość
I	█████
II	█████
III	█████
IV	█████

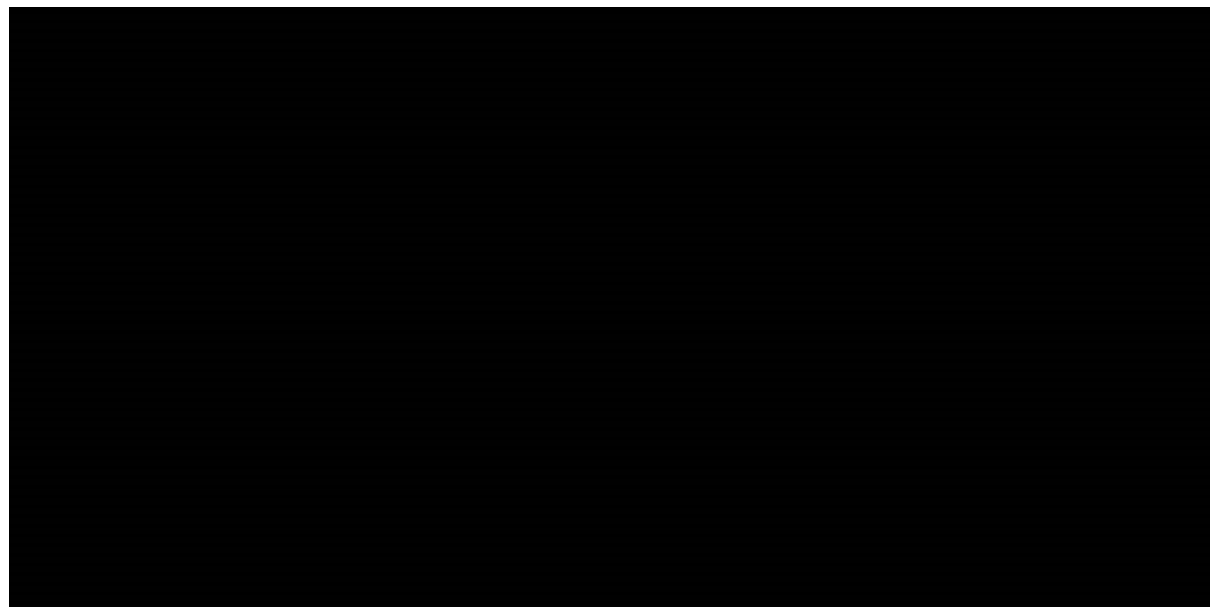
### 5.3.1.2. Wyniki ze względu na LY

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 11, Wykres 12).



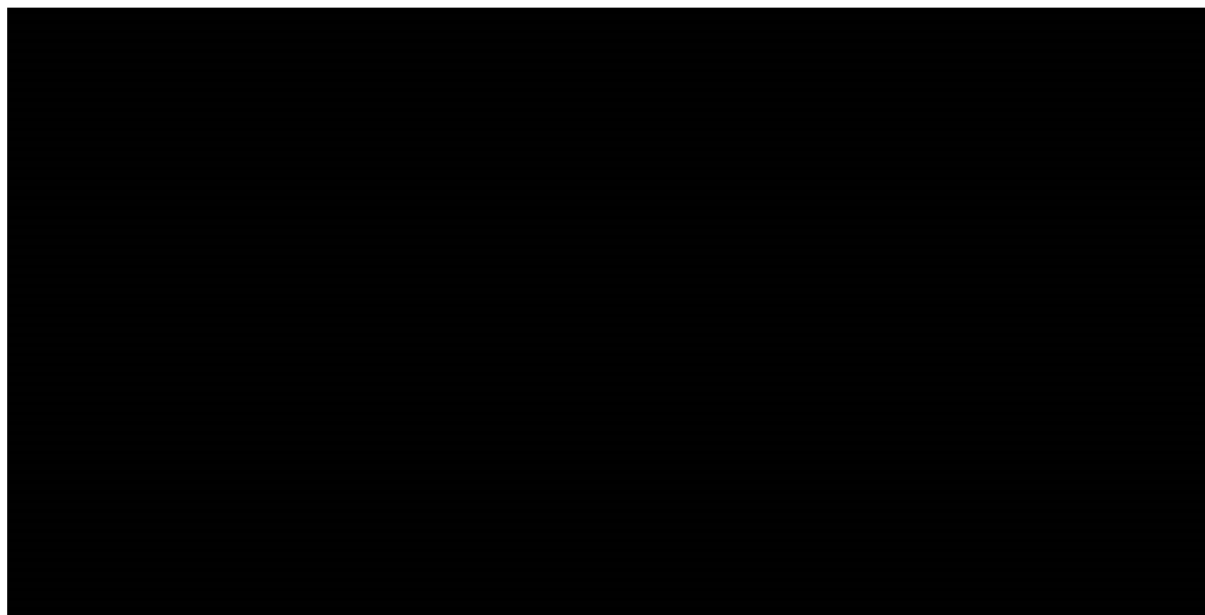
**Wykres 11.**

**Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – █████**



**Wykres 12.**

**Krzywa opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – [REDACTED]**



W poniższej tabeli (Tabela 44) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICER dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

**Tabela 45.**

**Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV, [REDACTED]**

Ćwiartka	Wartość
I	[REDACTED]
II	[REDACTED]
III	[REDACTED]
IV	[REDACTED]

### 5.3.2. Wyniki porównania naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX

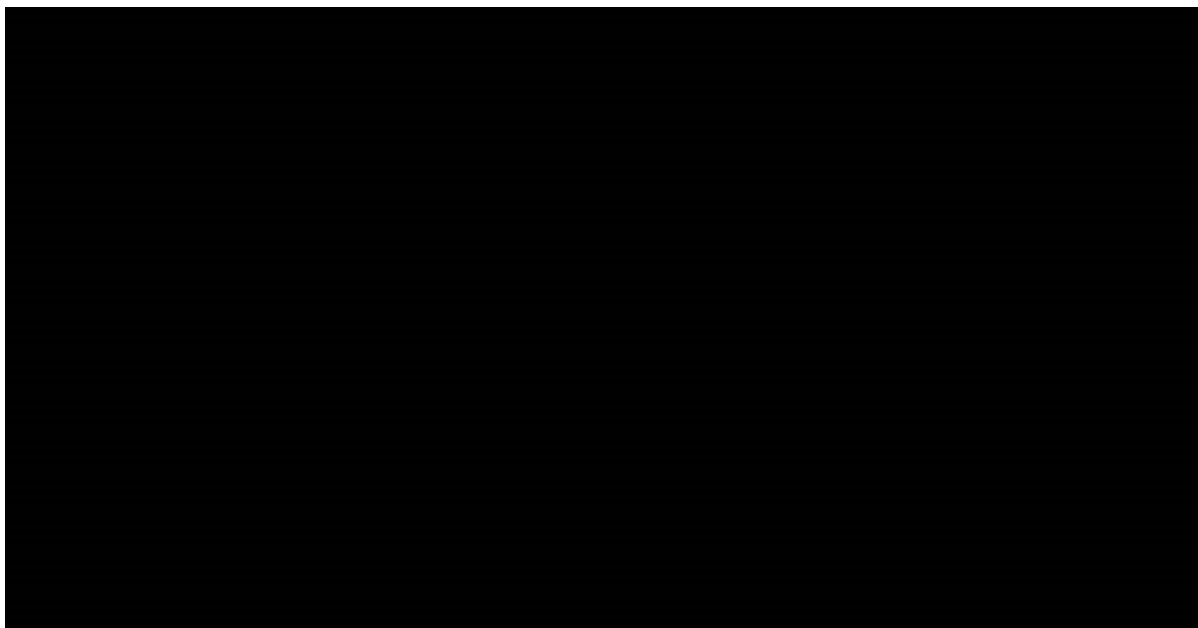
#### 5.3.2.1. Wyniki ze względu na QALY

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 13, Wykres 14).



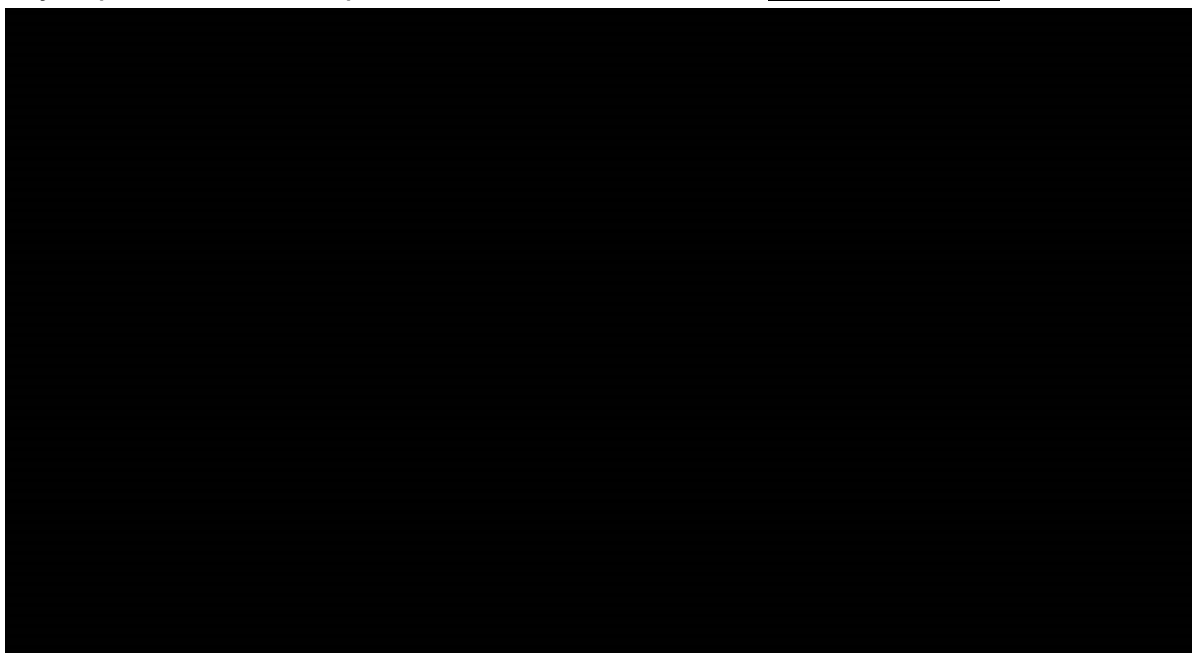
**Wykres 13.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – [REDACTED]**



**Wykres 14.**

**Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – [REDACTED]**



W poniższej tabeli (Tabela 46) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

**Tabela 46.**

**Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX, █████**

Ćwiartka	Wartość
I	█████
II	█████
III	█████
IV	█████

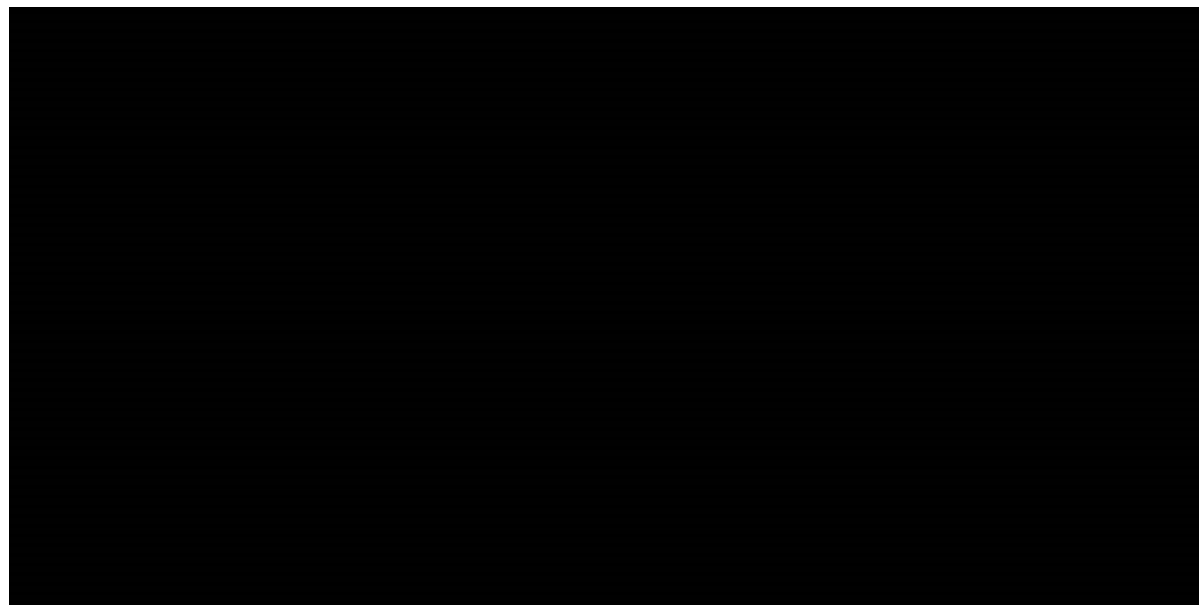
### 5.3.2.2. Wyniki ze względu na LY

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

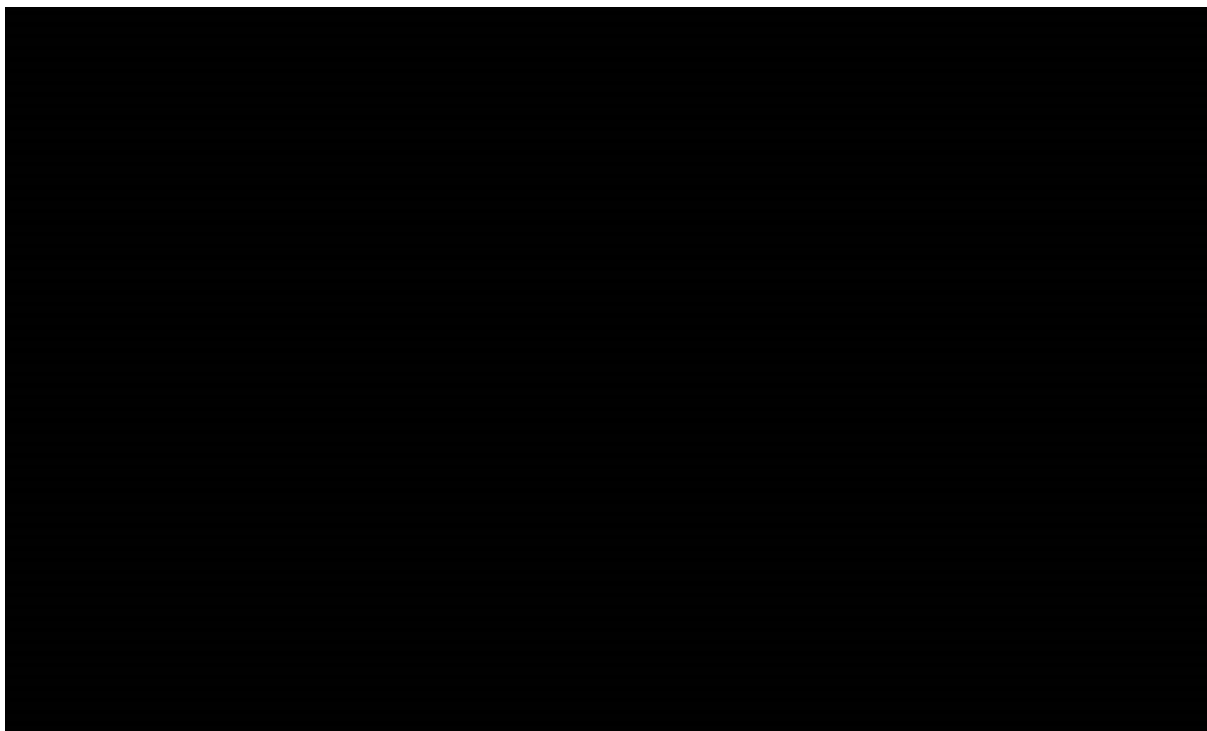


**Wykres 15.**

**Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – █████**



**Wykres 16.**  
**Krzywa opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX** [REDACTED]



W poniższej tabeli (Tabela 44) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICER dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

**Tabela 47.**  
**Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX,** [REDACTED]

Ćwiartka	Wartość
I	[REDACTED]
II	[REDACTED]
III	[REDACTED]
IV	[REDACTED]

## 6. Analiza wrażliwości

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jedno- i wielokierunkowych analizach wrażliwości zestawiono w poniżej tabeli (Tabela 48). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości jak w analizie podstawowej.

**Tabela 48.**  
**Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont analizy (10 lat)	3 lata	Arkusz Controls Komórka K17	Rozdz. 2.6
D	Dyskontowanie kosztów (5%) i efektów zdrowotnych (3,5%)	0%	Arkusz Controls Komórki K21, K22, K23	Rozdz. 2.10
BSA1	Średnia powierzchnia ciała (na podstawie badania Sacco 2010)	Na podstawie badania NAPOLI-1	Arkusz Controls Komórka K33	Rozdz. 3.1
BSA2		Na podstawie badania danych GUS		
OS1	Rozkład krzywych przeżycia całkowitego dla naI-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV (log- logistyczny)	Uogólniony gamma	Arkusz Controls Komórki K39, K46	Rozdz. 3.3.1.1
OS2		Log-normalny		
PFS1	Rozkład krzywych przeżycia bez progresji dla naI-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV (uogólniony gamma)	Log-normalny	Arkusz Controls Komórki K41, K48	Rozdz. 3.3.1.2
PFS2		Log-logistyczny		
ToT1	Rozkład krzywych czasu trwania terapii dla naI-IRI + 5FU/LV i 5FU/LV (uogólniony gamma)	Log-normalny	Arkusz Controls Komórki K43, K50	Rozdz. 3.3.1.3
ToT2		Log-logistyczny		
F1	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu FOLFOX (jak dla schematu 5FU/LV)	Jak dla schematu 5FU/LV	Arkusz Controls Komórki K35, K63, K67	Rozdz. 3.4, 3.5, 3.7
	Wartości RDI dla schematu FOLFOX (jak dla schematu naI-IRI + 5FU/LV)			
	Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby dla schematu FOLFOX (jak dla schematu naI-IRI + 5FU/LV)			

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>F2</b>	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu FOLFOX (jak dla schematu 5FU/LV)	Jak dla schematu naI-IRI + 5FU/LV		
	Wartości RDI dla schematu FOLFOX (jak dla schematu naI-IRI + 5FU/LV)			
	Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby dla schematu FOLFOX (jak dla schematu naI-IRI + 5FU/LV)			
<b>SubL</b>	Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby (zgodnie z badaniem NAPOLI-1)	Zgodnie z analizą wpływu na budżet	Arkusz <i>Controls</i> Komórka K66	Rozdz. 3.4
<b>U</b>	Wartości użyteczności stanów zdrowia (na podstawie badań Romanus 2012 i NAPOLI-1)	Jak w oryginalnym modelu	Arkusz <i>Controls</i> Komórka K70	Rozdz. 3.6
<b>DisU</b>	Wartości spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych (na podstawie publikacji Tam 2013)	Jak w oryginalnym modelu	Arkusz <i>Controls</i> Komórka K71	Rozdz. 3.6
<b>DosF</b>	Dawkowanie schematu FOLFOX (zgodnie z wytycznymi PTOK)	Jak w oryginalnym modelu	Arkusz <i>Controls</i> Komórka K36	Rozdz. 3.7

## Wyniki

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości oddzielnie dla porównania wnioskowanej interwencji z 5FU/LV oraz z FOLFOX [REDACTED].



### 6.2.1. Wyniki porównania naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV

Tabela 49.  
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – █████

Scenariusz	naI-IRI + 5FU/LV				5FU/LV			Wyniki inkrementalne						
	QALY	LY	Koszt [zł]	w tym koszt Onivyde [zł]	QALY	LY	Koszt [zł]	Δ QALY	Δ LY	Δ Koszt [zł]	ICUR [zł]	ICER [zł]	Cena progowa ICUR [zł]	Cena progowa ICER [zł]
██████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
█	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
█	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
██	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
██	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
████	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
█	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████
██	██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████



**Tabela 51.**  
**Ceny progowe [zł] (ceny zbytu netto względem ICUR, ICER, CUR oraz CER) – porównanie naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX, ██████████**

Scenariusz	Cena progowa względem				
	ICUR	ICER	CUR	CER	
██████████	██████	██████	██	██████	
█	██████	██████	██████	██████	
█	██████	██████	██	██	
████	██████	██████	██	██████	
████	██████	██████	██	██████	
████	██████	██████	██████	██████	
████	██████	██████	██████	██████	
████	██████	██████	██████	██████	
████	██████	██████	██████	██████	
████	██████	██████	██████	██████	
████	██████	██████	██████	██████	
██████	██████	██████	██	██████	
█	██████	██████	██	██	
█	██████	██████	██	██	
████	██████	██████	██████	██████	
█	██████	██████	██	██████	
████	██████	██████	██	██████	
████	██████	██████	██████	██████	

### 6.2.3. Podsumowanie

[Redacted content]

## 7. Walidacja

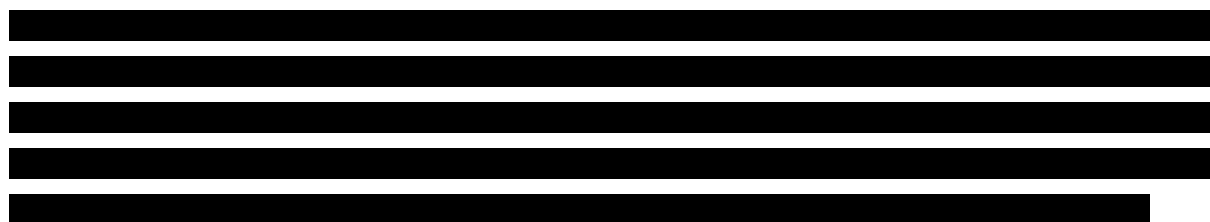
### 7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.2.1).



**Tabela 52.**  
Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności

Analiza	QALY			ΔQALY	
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	FOLFOX	Porównanie z 5FU/LV	Porównanie z FOLFOX
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■
NICE STA 778	0,5635	0,4294	0,362	0,1341	0,2013
Gourzoulidis 2020	0,58	0,43	–	0,15	–

**Tabela 53.**  
Porównanie wyników w zakresie LY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności

Analiza	LY			ΔLY	
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	FOLFOX	Porównanie z 5FU/LV	Porównanie z FOLFOX
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■
NICE STA 778	0,847	0,639	0,535	0,208	0,312
Gourzoulidis 2020	0,85	0,64	–	0,21	–

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano w sposób niesystematyczny zasoby sieci Internet pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono jedno badanie Zaanan 2014 [34], którego wyniki zestawiono z wynikami analizy. W publikacji Zaanan 2014 [34] oceniano efektywność stosowania schematu FOLFOX u pacjentów leczonych w drugiej linii przerzutowego raka trzustki. W pierwszej linii wszyscy pacjenci otrzymali schemat oparty na gemcytabinie (w skojarzeniu lub monoterapii). Spośród 27 pacjentów, 78% miało stan sprawności ECOG 0–2.

Ponadto wyniki uzyskane w niniejszej analizie porównano z wynikami badania obserwacyjnego Kieler 2019 [9, 10] odnalezionego w ramach analizy klinicznej. Badanie to zostało wykorzystane w analizie w celu wyznaczenia wartości HR dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX (por. rozdz. 3.3.2).

Wyniki niniejszej analizy porównano w zakresie mediany OS oraz mediany PFS z badaniami Zaanan 2014 [34] oraz Kieler 2019 [9, 10]. Wartości zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 54).

**Tabela 54.**  
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Zaanan 2014 i Kieler 2019

Interwencja	Kategoria	Zaanan 2014	Kieler 2019	Wyniki niniejszej analizy
FOLFOX	Mediana OS [miesiąc]	4,3	6,16	■
	Mediana PFS [miesiąc]	1,7	3,44	■
nal-IRI + 5FU/LV	Mediana OS [miesiąc]	–	7,41	■
	Mediana PFS [miesiąc]	–	4,49	■

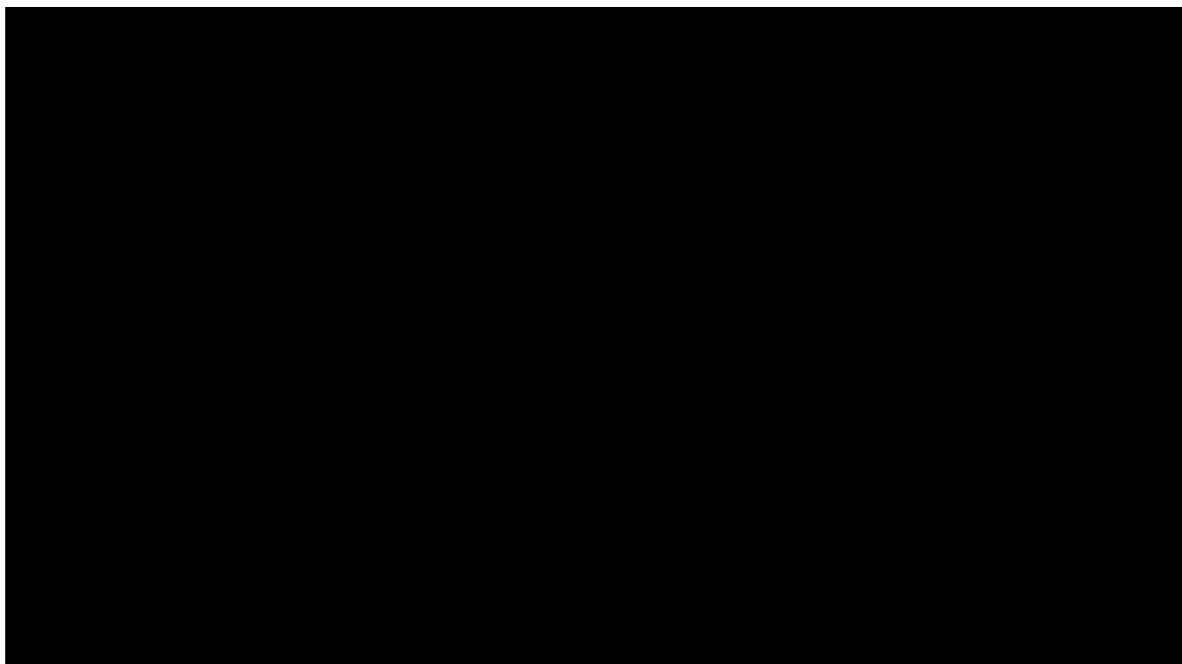


**Wykres 17.**  
**Porównanie krzywej uwzględnionej w modelu z krzywą Kaplana-Meiera z badania Kieler 2019 – Przeżycie wolne od progresji – schemat FOLFOX**



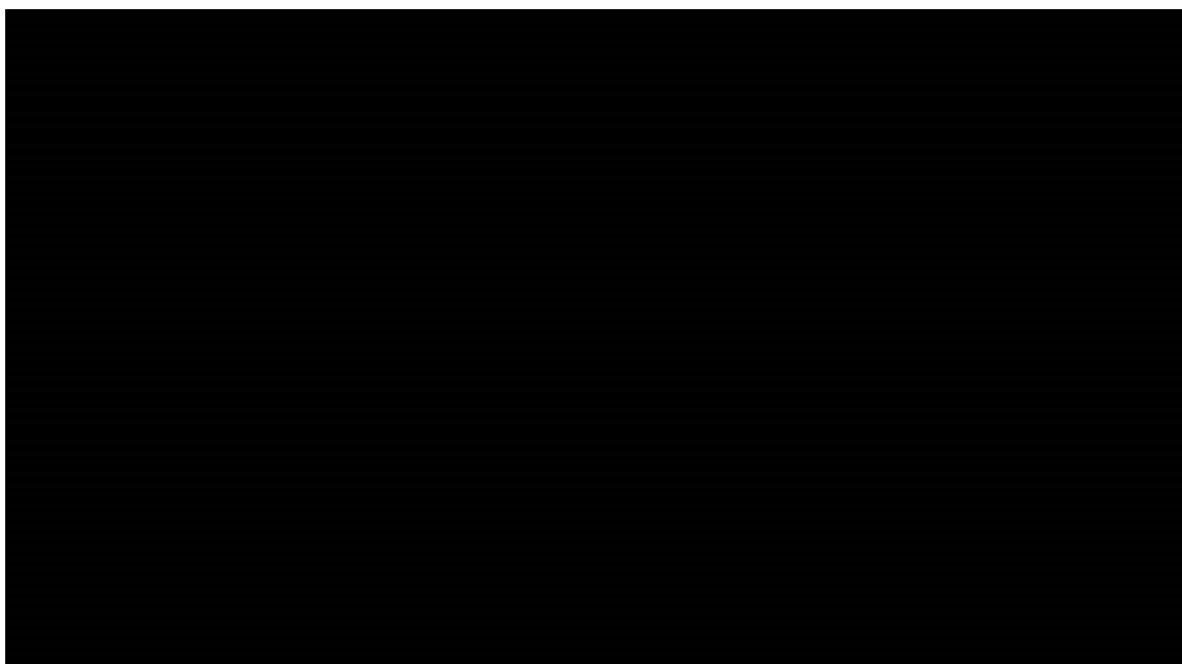
**Wykres 18.**

**Porównanie krzywej uwzględnionej w modelu z krzywą Kaplana-Meiera z badania Kieler 2019 – Przeżycie wolne od progresji – schemat na-IRI+5FU/LV**



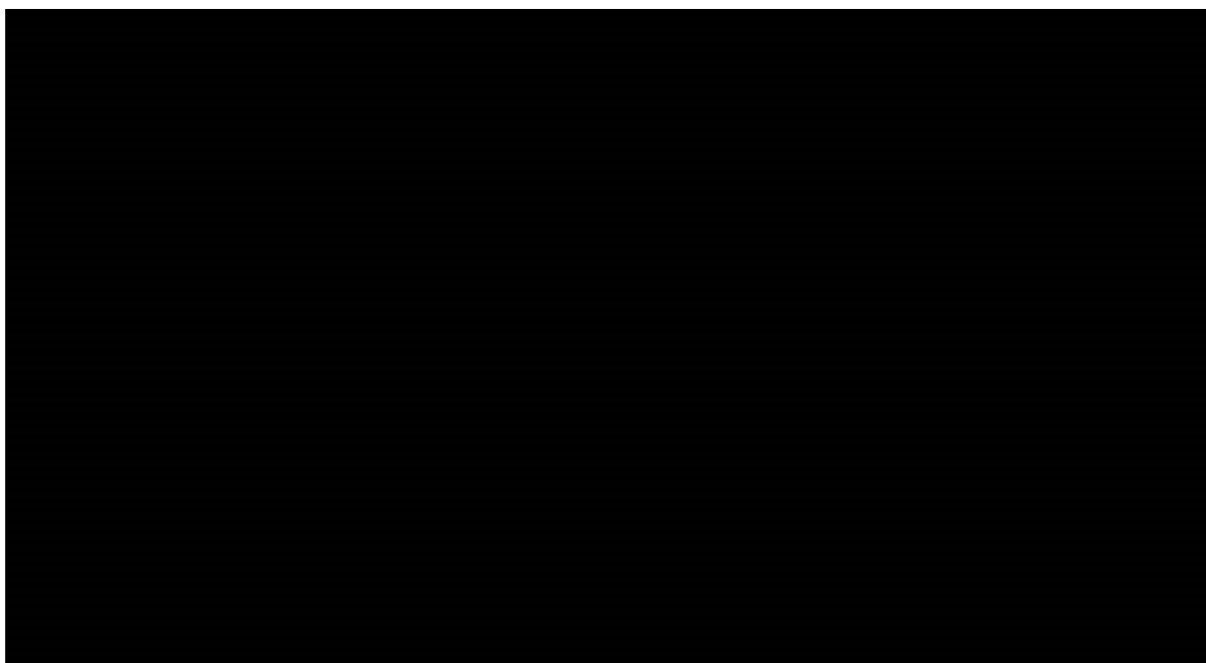
**Wykres 19.**

**Porównanie krzywej uwzględnionej w modelu z krzywą Kaplana-Meiera z badania Kieler 2019 – Przeżycie całkowite – schemat FOLFOX**





**Wykres 20.**  
**Porównanie krzywej uwzględnionej w modelu z krzywą Kaplana-Meiera z badania Kieler 2019 – Przeżycie całkowite – schemat naI-IRI+5FU/LV**



## 8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Brak jest danych polskich o charakterystyce początkowej pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki. Początkowy wiek pacjentów i rozkład ze względu na płeć przyjęto na podstawie badania NAPOLI-1, a średnią powierzchnię ciała przyjęto na podstawie danych dla pacjentów z rakiem w Wielkiej Brytanii z badania Sacco 2010.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania NAPOLI-1 oraz Kieler 2019 włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania leczenia dla naI-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu na podstawie danych surowych z badania NAPOLI-1. W celu wyznaczenia efektywności schematu FOLFOX stosowane są współczynniki HR z badania Kieler 2019. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, z tego względu zastosowano wartości z zagranicznych źródeł literaturowych.
- Ze względu na brak odpowiednich danych dla schematu FOLFOX dotyczących odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby, prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz współczynników RDI, wartości tych parametrów przyjęto zgodnie z danymi dostępnymi dla schematów naI-IRI + 5FU/LV lub 5FU/LV. Dla każdego z parametrów przyjęto zestaw wartości najbardziej konserwatywny dla wyników analizy – odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby oraz współczynniki RDI w ramieniu FOLFOX przyjęto jak dla schematu naI-IRI + 5FU/LV, natomiast prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto równe wartościom w ramieniu 5FU/LV. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w ramach którego wartości wszystkich wspomnianych trzech parametrów przyjęto zgodnie z danymi dla schematu naI-IRI + 5FU/LV oraz scenariusz z uwzględnieniem danych dla schematu 5FU/LV.

## 10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności irynotekanu liposomowego (nal-IRI, Onivyde® pegylated liposomal), stosowanego w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki, w terapii skojarzonej z 5FU (5-fluorouracyl) i LV (leukoworyna / folinian wapnia), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie stosowanej w stadium uogólnienia choroby, zgodnie z kryteriami uzgodnionego z Ministrem Zdrowia programu lekowego.

Gruczolakorak trzustki należy do grona chorób rzadkich, która pomimo wielu lat badań pozostaje nadal chorobą nieuleczalną o jednym z najgorszych rokowań spośród wszystkich nowotworów. Spodziewane jest, że gruczolakorak trzustki będzie drugą wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów przed 2030 r., co może być spowodowane nie tylko agresywnością nowotworu, ale także brakiem skutecznych metod leczenia. Zdecydowana większość (80–90%) pacjentów diagnozowana jest późno, najczęściej w stadium uogólnionym, bez możliwości leczenia chirurgicznego. W stadium uogólnionego raka trzustki możliwe jest już tylko leczenie paliatywne – a jego celem jest utrzymanie lub poprawa jakości życia wraz z możliwością jego wydłużenia. Schematy leczenia oparte na gemcytabinie są od wielu lat standardem leczenia gruczolaka trzustki w stadium miejscowo zaawansowanym i uogólnionym. Pacjenci, u których doszło do progresji choroby po terapii opartej na gemcytabinie nie mają dostępu do technologii o udowodnionym wpływie na rokowanie. Istnieje zatem potrzeba wprowadzania do terapii gruczolaka trzustki nowych i skutecznych opcji terapeutycznych, zwłaszcza dedykowanych pacjentom w stadium uogólnienia [2].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostosowany do warunków polskich model globalny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywnym horyzoncie czasowym. Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) z zastosowaniem podejścia PSM. Czas trwania leczenia modelowany jest za pomocą krzywej czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*).

Skuteczność w porównaniu schematów nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV w zakresie krzywych przeżycia ToT, PFS i OS określono na podstawie najbardziej aktualnych wyników badania NAPOLI-1 dostarczonych przez Zamawiającego [13]. Efektywność schematu FOLFOX określono w oparciu wartości współczynnika HR raportowanych w ramach retrospektywnego badania obserwacyjnego Kieler 2019 [9, 10], w którym porównano terapię nal-IRI + 5FU/LV do schematu FOLFOX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie danych pochodzących z ośrodka zlokalizowanego w Austrii. W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości nal-IRI + 5FU/LV nad

schematem FOLFOX. W związku z powyższym dla tego porównania zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych skalkulowanych w taki sposób, aby koszty terapii i wskazane współczynniki wyznaczone dla nal-IRI + 5FU/LV nie były wyższe niż dla FOLFOX.

W celu uogólnienia wyników pochodzących z badania autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, Gompertza, wykładniczym, log-logistycznym, log-normalnym, uogólnionym gamma. Krzywe dopasowane do danych OS, PFS i ToT zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike, bayesowskie kryterium Schwarza, ocenę wizualną oraz ocenę klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera. Ostatecznie wybrano takie same rozkłady prawdopodobieństwa dla nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV, aby ze względu na różne własności modeli zachować spójność między interwencjami. Podejście to jest zgodne z algorytmem selekcji modeli preferowanym przez NICE [19].

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne w celu określenia wartości użyteczności. Użyteczności przypisano w modelu dla stanów zdefiniowanych w zależności od wystąpienia progresji choroby (progresja/brak progresji). Wartości użyteczności przyjęto na podstawie publikacji Romanus 2012 [8], którą odnaleziono w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. W publikacji Romanus 2012 populację badaną stanowili pacjenci przyjmujący linię leczenia poprzedzającą populację docelową analizy, jednak było to najlepsze dostępne źródło danych o użytecznościach. W publikacji tej raportowano jakość życia dla pacjentów z progresją choroby, ze stabilizacją choroby oraz częściową odpowiedzią na leczenie. Wartości użyteczności w stanach „stabilizacja choroby” oraz „całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie” wykorzystano do oszacowania wartości użyteczności w stanie „brak progresji”, a rozkład pacjentów pomiędzy te dwa stany został określony zgodnie z badaniami NAPOLI-1 oraz Kielar 2019. Ponadto w analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4. Spadki użyteczności przyjęto na podstawie danych z publikacji Tam 2013 [7] (ograniczeniem tego źródła jest metoda uzyskania użyteczności polegająca na ocenie jakości życia hipotetycznego pacjenta przez lekarzy onkologów). Obie publikacje, Romanus 2012 [6] oraz Tam 2013 [7], przedstawiają wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki oszacowane z uwzględnieniem kwestionariusza EQ-5D (taryfą dla populacji Stanów Zjednoczonych). Mając na uwadze powyższe, w celu zachowania jak największej spójności w zakresie metody oceny jakości życia, uwzględniono oba źródła. Jest to podejście preferowane zgodnie z wytycznymi HTA [5].

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej finansowanie preparatu Onivyde® pegylated liposomal pozwoliłoby poszerzyć możliwości terapeutyczne dorosłych pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie stosowanej w stadium uogólnienia choroby, a tym samym umożliwiłoby skuteczniejsze leczenie i w konsekwencji

przedłużenie życia pacjentów z zachowaniem dotychczasowej jakości życia. Ponadto terapia preparatem Onivyde® pegylated liposomal przekłada się na dłuższe przeżycie skorygowane o jakość (oraz przeżycie całkowite) w szczególnie obciążonej grupie pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki spełniających kryteria programu lekowego, przy czym należy podkreślić że dla tej grupy docelowej nie istnieje aktualnie jakakolwiek technologia o udowodnionej skuteczności pod kątem wpływu na rokowanie.

## 11. Bibliografia

1. ChPL Onivyde (pegylated liposomal). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf).
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Irynotekan liposomowy (Onivyde® Pegylated Liposomal) w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki. HTA Consulting 2021.
3. ██████████ Analiza kliniczna. Irynotekan liposomowy (Onivyde® Pegylated Liposomal) w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki. HTA Consulting 2021.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFE00BECF68732CE608634> (3.2.2021).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (18.1.2021).
6. ██████████
7. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). AOTMiT Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (7.1.2021).
8. Romanus D, Kindler HL, Archer L, Basch E, Niedzwiecki D, Weeks J, Schrag D. (2012) 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). *Journal of Pain and Symptom Management* 43(2):205–217.
9. Kieler M, Unseld M, Bianconi D, Scheithauer W, Prager GW. (2019) Efficacy of liposomal-irinotecan (nal-IRI) plus 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/LV) versus oxaliplatin plus fluoropyrimidines in previous gemcitabine treated pancreatic adenocarcinoma (PAC) patients (pts). *JCO* 37(4\_suppl):383–383.
10. Kieler M, Unseld M, Bianconi D, Scheithauer W, Prager GW. (2019) A real-world analysis of second-line treatment options in pancreatic cancer: liposomal-irinotecan plus 5-fluorouracil and folinic acid. *The Adv Med Oncol* 11:175883591985319.
11. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html> (13.1.2020).
12. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
13. ██████████
14. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. (2010) The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE* 5(1):e8933.
15. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>.
16. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r,6,6.html>.
17. Krawczuk M, Redlarski G, Siebert J, Pałkowski A, Tojza PM, Rzyman G. Analiza dokładności formuł do wyznaczenia powierzchni ciała człowieka. Modelowanie Inżynierskie 2017.
18. GUS. Tablice trwania życia 2019. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>.
19. DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient - level data. Dostęp: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf\\_NBK395885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf).
20. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Irynotekan liposomowy (Onivyde® Pegylated Liposomal) w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki. HTA Consulting 2021.
21. ██████████



22. (2021) Single Technology Appraisal: Pegylated liposomal irinotecan hydrochloride trihydrate for treating pancreatic cancer after gemcitabine [ID778] - Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440/documents/committee-papers-2>.
23. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Kumar K, Hassan S, Chan KKW. (2013) Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Curr. Oncol.* 20(2):e90–e106.
24. Lien K, Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Chan KKW. (2015) Impact of country-specific EQ-5D-3L tariffs on the economic value of systemic therapies used in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr. Oncol.* 22(6):443.
25. Picozzi V, Narayanan S, Henry Hu X, Vacirca J. (2017) Health-Related Quality of Life in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Canc* 48(1):103–109.
26. Single Technology Appraisal - Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with gemcitabine for untreated metastatic pancreatic cancer [ID1058] - Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta476/documents/committee-papers>.
27. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
28. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
29. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, Macarulla T, Lee K-H, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu C-F, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, i in. (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 387(10018):545–557.
30. Zalecenia PTOK: Nowotwory układu pokarmowego. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) (12.2.2021).
31. FOLFOX-Oxaliplatin and Modified de Gramont Fluorouracil (colorectal) - NHS guide. Dostęp: <http://www.swscn.org.uk/wp/wp-content/uploads/2014/12/FOLFOX1.pdf>.
32. (2021) Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r. NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7955.html>.
33. Gourzoulidis G, Stefanou G, Koulentaki M, Beletsi A, Boukovinas I, Karamouzis M, Kourlaba G. (2020) PCN108 The Cost-Effectiveness of Liposomal Irinotecan and 5-Fluorouracil (5-FU)/ Leucovorin (LV) for the Treatment of Patients with Metastatic Adenocarcinoma of Pancreas WHO Have Progressed Following the Use of Gemcitabine-Related Therapies in Greece. *Value in Health* 23:S442.
34. Zaanan A, Trouilloud I, Markoutsaki T, Gauthier M, Dupont-Gossart A-C, Lecomte T, Aparicio T, Artru P, Thiot-Bidault A, Joubert F, Fanica D, Taieb J. (2014) FOLFOX as second-line chemotherapy in patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRGEM study. *BMC Cancer* 14:441.
35. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (15.2.2021).
36. Fleeman N, Abdulla A, Bagust A, Beale S, Richardson M, Stainthorpe A, Boland A, Kotas E, McEntee J, Palmer D. (2018) Pegylated Liposomal Irinotecan Hydrochloride Trihydrate for Treating Pancreatic Cancer After Gemcitabine: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics* 36(3):289–299.
37. Home | Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (23.4.2018).
38. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (21.3.2021).
39. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=&searchphrase=all&Itemid=9029> (21.3.2021).
40. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (21.3.2021).

## 12. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Średni wiek i odsetek kobiet – wartości w analizie .....	23
Tabela 2.	Średnia powierzchnia ciała – wartości w analizie .....	24
Tabela 3.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2019) .....	24
Tabela 4.	Statystyki ekstrapolacji OS – AIC, BIC .....	26
Tabela 5.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – OS .....	29
Tabela 6.	Statystyki ekstrapolacji PFS – AIC, BIC .....	29
Tabela 7.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – PFS .....	31
Tabela 8.	Statystyki ekstrapolacji ToT – AIC, BIC .....	31
Tabela 9.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – ToT .....	33
[REDACTED]	[REDACTED] .....	33
[REDACTED]	[REDACTED] .....	34
[REDACTED]	[REDACTED] .....	34
Tabela 13.	Wyniki badania Kieler 2019 .....	35
Tabela 14.	Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby – analiza podstawowa .....	36
Tabela 15.	Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby – analiza wrażliwości – scenariusz SubL .....	36
Tabela 16.	Cykliczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego .....	37
Tabela 17.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl (1 tydzień) .....	37
Tabela 18.	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi raportowane w dokumencie NICE STA ID778 .....	38
Tabela 19.	Użyteczności raportowane w publikacji Romanus 2012 .....	39
Tabela 20.	Wartości użyteczności oszacowane na podstawie publikacji Romanus 2012 .....	40
Tabela 21.	Odsetek pacjentów z ogólną/obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz ze stabilizacją choroby na podstawie badania NAPOLI-1 oraz badania Kieler 2019 .....	40
Tabela 22.	Wartości użyteczności w stanie brak progresji .....	41
Tabela 23.	Wartości użyteczności dla stanu bez progresji na podstawie badania NAPOLI-1 .....	41
Tabela 24.	Wartości użyteczności dla stanu bez progresji na podstawie badania Kieler 2019 .....	42
Tabela 25.	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia – model oryginalny .....	42
Tabela 26.	Wartości użyteczności – analiza podstawowa .....	42
Tabela 27.	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia wykorzystane w obliczeniach przez autorów oryginalnego modelu – analiza wrażliwości (scenariusz U) .....	42
Tabela 28.	Użyteczności raportowane w publikacji Tam 2013 .....	43
Tabela 29.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – analiza podstawowa .....	43
Tabela 30.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – analiza wrażliwości (scenariusz DisU) .....	44
Tabela 31.	Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie .....	45
Tabela 32.	Względna intensywność dawki dla schematów na-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV – badanie NAPOLI-1 .....	46
Tabela 33.	Względna intensywność dawki dla schematów na-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV – wartości przyjęte w analizie .....	46
[REDACTED]	[REDACTED] .....	47
Tabela 35.	Koszt substancji czynnych na podstawie danych DGL NFZ .....	48
Tabela 36.	Koszty uwzględnione w analizie .....	48

Tabela 37.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	51
Tabela 38.	Wyniki oceny klinicznej – analiza podstawowa.....	53
Tabela 39.	Wyniki analizy kosztów dla nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – analiza podstawowa, ██████.....	53
Tabela 40.	Wyniki dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – analiza podstawowa, ██████.....	54
Tabela 41.	Wyniki analizy kosztów dla nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX – analiza podstawowa, ██████.....	55
Tabela 42.	Wyniki dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOFOX – analiza podstawowa, ██████.....	55
Tabela 43.	Współczynnik CUR i CER dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOFOX – analiza podstawowa, ██████.....	56
Tabela 44.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – nal-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV, ██████.....	58
Tabela 45.	Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – nal-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV, ██████.....	59
Tabela 46.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – nal-IRI + 5FU/LV z FOLFOX, ██████.....	61
Tabela 47.	Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – nal-IRI + 5FU/LV z FOLFOX, ██████.....	62
Tabela 48.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	63
Tabela 49.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – ██████.....	65
Tabela 50.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX – ██████.....	66
Tabela 51.	Ceny progowe [zł] (ceny zbytu netto względem ICUR, ICER, CUR oraz CER) – porównanie nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX, ██████.....	67
Tabela 52.	Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności.....	69
Tabela 53.	Porównanie wyników w zakresie LY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności.....	70
Tabela 54.	Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Zaanan 2014 i Kieler 2019.....	70
Tabela 55.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku.....	86
Tabela 56.	Wyniki analizy kosztów dla nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – analiza podstawowa, ██████.....	89
Tabela 57.	Wyniki dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – analiza podstawowa, ██████.....	90
Tabela 58.	Wyniki analizy kosztów dla nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX – analiza podstawowa ██████.....	90
Tabela 59.	Wyniki dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOFOX – analiza podstawowa, ██████.....	91
Tabela 60.	Współczynnik CUR i CER dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOFOX – analiza podstawowa, ██████.....	91
Tabela 61.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – ██████.....	92
Tabela 62.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX – ██████.....	93
Tabela 63.	Ceny progowe [zł] (ceny zbytu netto względem ICUR, ICER, CUR oraz CER) – porównanie nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX, ██████.....	94
Tabela 64.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – nal-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV, ██████.....	97
Tabela 65.	Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – nal-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV ██████.....	98
Tabela 66.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – nal-IRI + 5FU/LV z FOLFOX ██████.....	100
Tabela 67.	Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – nal-IRI + 5FU/LV z FOLFOX, ██████.....	101
Tabela 68.	Kryteria włączenia i wyłączenia - analizy dotyczące rozważanej interwencji.....	102
Tabela 69.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Pubmed - irynotekan liposomowy.....	102
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	103
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych - strony: NICE, AOTMiT oraz ISPOR.....	103
Tabela 72.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.....	105

Tabela 73.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (w tym Medline) .....	105
Tabela 74.	Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia .....	107
Tabela 75.	Użyteczności dla zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniu Lien 2015 .....	109
Tabela 76.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	110

## Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie całkowite (OS) dla naI-IRI + 5FU/LV – ekstrapolacja .....	27
Wykres 2.	Przeżycie całkowite (OS) dla 5FU/LV – ekstrapolacja .....	28
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla naI-IRI + 5FU/LV – ekstrapolacja .....	30
Wykres 4.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla 5FU/LV – ekstrapolacja .....	30
Wykres 5.	Czas trwania leczenia (ToT) dla naI-IRI + 5FU/LV – ekstrapolacja .....	32
Wykres 6.	Czas trwania leczenia (ToT) dla 5FU/LV – ekstrapolacja .....	32
	.....	34
Wykres 8.	Zestawienie krzywych parametrycznych – OS, PFS oraz ToT w ramieniu FOLFOX, analiza podstawowa .....	35
Wykres 9.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – ■ .....	57
Wykres 10.	Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV ■ .....	57
Wykres 11.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – ■ .....	58
Wykres 12.	Krzywa opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – ■ .....	59
Wykres 13.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – ■ .....	60
Wykres 14.	Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – ■ .....	60
Wykres 15.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – ■ .....	61
Wykres 16.	Krzywa opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX ■ .....	62
Wykres 17.	Porównanie krzywej uwzględnionej w modelu z krzywą Kaplana-Meiera z badania Kieler 2019 – Przeżycie wolne od progresji – schemat FOLFOX .....	71
Wykres 18.	Porównanie krzywej uwzględnionej w modelu z krzywą Kaplana-Meiera z badania Kieler 2019 – Przeżycie wolne od progresji – schemat naI-IRI+5FU/LV .....	72
Wykres 19.	Porównanie krzywej uwzględnionej w modelu z krzywą Kaplana-Meiera z badania Kieler 2019 – Przeżycie całkowite – schemat FOLFOX .....	72
Wykres 20.	Porównanie krzywej uwzględnionej w modelu z krzywą Kaplana-Meiera z badania Kieler 2019 – Przeżycie całkowite – schemat naI-IRI+5FU/LV .....	73
Wykres 21.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – ■ .....	96
Wykres 22.	Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – ■ .....	96
Wykres 23.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV ■ .....	97
Wykres 24.	Krzywa opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – ■ .....	98
Wykres 25.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – ■ .....	99
Wykres 26.	Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – ■ .....	99
Wykres 27.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX ■ .....	100

Wykres 28. Krzywa opłacalności dla LY w porównaniu na-IRI + 5FU/LV z FOLFOX [REDACTED] .....101

### Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu ..... 16

Rysunek 2. Diagram ilustrujący, w jaki sposób krzywe przeżycia zostały uwzględnione w modelu ..... 16

Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla irynotekanu liposomowego w leczeniu gruczolaka trzustki ..... 104

Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z gruczolakiem trzustki..... 106

## 13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tabela 55.**

**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku**

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w kwietniu 2021 roku oraz odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ (Rozdz. 3)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2-3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
<b>§ 5.6</b>	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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</li> <hr/> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <hr/> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol>
	Rozdz. 5.2.2, A.1.1.2
<b>§ 5.7</b>	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. 3.6, A.2.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	Rozdz. 6.1
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 6.1
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	Rozdz. 6.2
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
<b>§ 5.11</b>	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11



## Aneks A.

### A.1. Wyniki ekonomiczne analizy [REDACTED]

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie [REDACTED]

#### A.1.1. Analiza podstawowa

##### A.1.1.1 Wyniki porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły zostały zawarte w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.  
Wyniki analizy kosztów dla nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – analiza podstawowa, [REDACTED]

Kategoria	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	Różnica
Koszty leków, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty nal-IRI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania – brak aktywnego leczenia przed progresją	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki paliatywnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 57).

**Tabela 57.**  
Wyniki dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – analiza podstawowa, ██████████

Kategoria	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV
ICUR [zł/QALY]	██████████
ICER [zł/LY]	██████████
Cena progowa względem ICUR <sup>a</sup>	██████████
Cena progowa względem ICER <sup>a</sup>	██████████

a) ceny zbytu netto

#### A.1.1.2 Wyniki porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX

**Tabela 58.**  
Wyniki analizy kosztów dla nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX – analiza podstawowa ██████████

Kategoria	nal-IRI + 5FU/LV	FOLFOX	Różnica
Koszty leków, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty nal-IRI	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałych leków	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leków	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania – brak aktywnego leczenia przed progresją	██████████	██████████	██████████
Koszty kolejnych linii leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki terminalnej	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

**Tabela 59.**  
Wyniki dla porównania naI-IRI + 5FU/LV vs FOFOX – analiza podstawowa, [Redacted]

Kategoria	naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX
ICUR [zł/QALY]	[Redacted]
ICER [zł/LY]	[Redacted]
Cena progowa względem ICUR <sup>a</sup>	[Redacted]
Cena progowa względem ICER <sup>a</sup>	[Redacted]

a) ceny zbytu netto

[Redacted text block]

**Tabela 60.**  
Współczynnik CUR i CER dla porównania naI-IRI + 5FU/LV vs FOFOX – analiza podstawowa, [Redacted]

Kategoria	naI-IRI + 5FU/LV	FOLFOX
CUR [zł / QALY]	[Redacted]	[Redacted]
CER [zł / LYG]	[Redacted]	[Redacted]
Cena progowa względem CUR <sup>a</sup>	[Redacted]	[Redacted]
Cena progowa względem CER <sup>a</sup>	[Redacted]	[Redacted]

a) ceny zbytu netto

## A.1.2. Analiza wrażliwości

### 1.1.2.1 Wyniki porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV

Tabela 61.  
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV – ██████████

Scenariusz	nal-IRI + 5FU/LV				5FU/LV			Wyniki inkrementalne						
	QALY	LY	Koszt [zł]	w tym koszt Onivyde [zł]	QALY	LY	Koszt [zł]	Δ QALY	Δ LY	Δ Koszt [zł]	ICUR [zł]	ICER [zł]	Cena progowa ICUR [zł]	Cena progowa ICER [zł]
██████████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
█	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
█	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
█	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████



Tabela 63.

Ceny progowe [zł] (ceny zbytu netto względem ICUR, ICER, CUR oraz CER) – porównanie naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX, ██████████

Scenariusz	Cena progowa względem			
	ICUR	ICER	CUR	CER
██████████	██████	██████	██	██████
█	██████	██████	██████	██████
█	██████	██████	██	██
████	██████	██████	██	██████
████	██████	██████	██	██████
████	██████	██████	██████	██████
████	██████	██████	██████	██████
████	██████	██████	██████	██████
████	██████	██████	██████	██████
████	██████	██████	██████	██████
████	██████	██████	██████	██████
████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██	██████
█	██████	██████	██	██
█	██████	██████	██	██
████	██████	██████	██████	██████
█	██████	██████	██	██████
████	██████	██████	██	██████
████	██████	██████	██████	██████

### A.1.2.3 Podsumowanie

[Redacted content]

### A.1.3. PSA

#### A.1.3.1 Wyniki porównania naI-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV

##### *Wyniki ze względu na QALY*

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 21, Wykres 22).

[Redacted content]

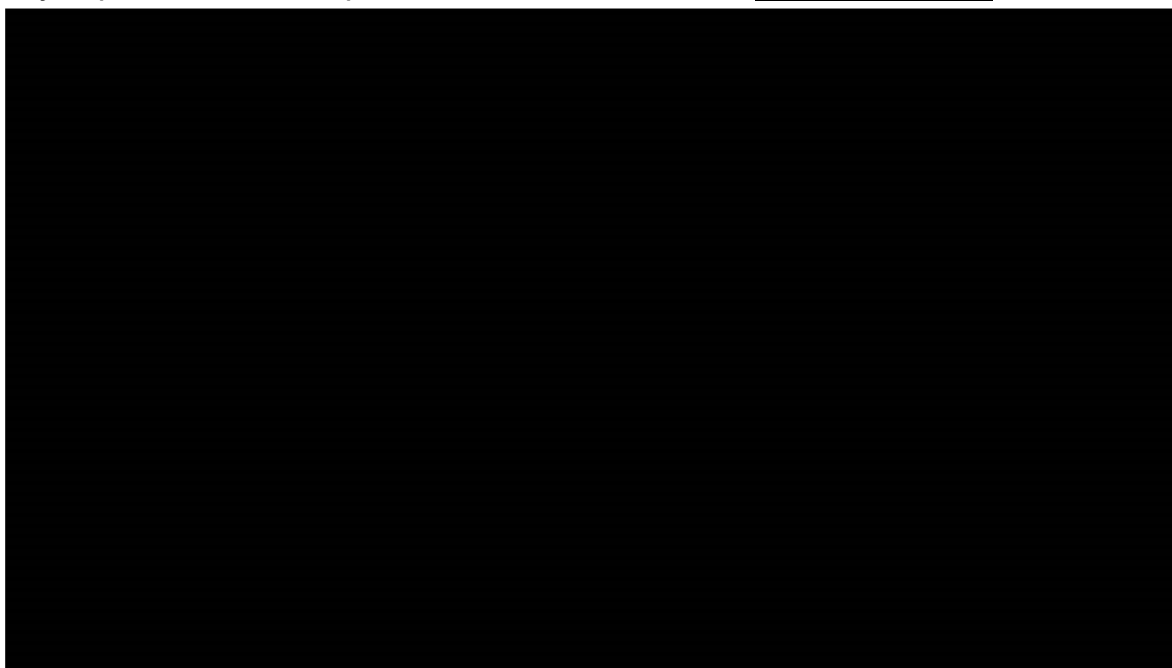
**Wykres 21.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – [REDACTED]**



**Wykres 22.**

**Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – [REDACTED]**



W poniższej tabeli (Tabela 64) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.



**Tabela 64.**

**Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV, ██████████**

Ćwiartka	Wartość
I	██████
II	██████
III	██████
IV	██████

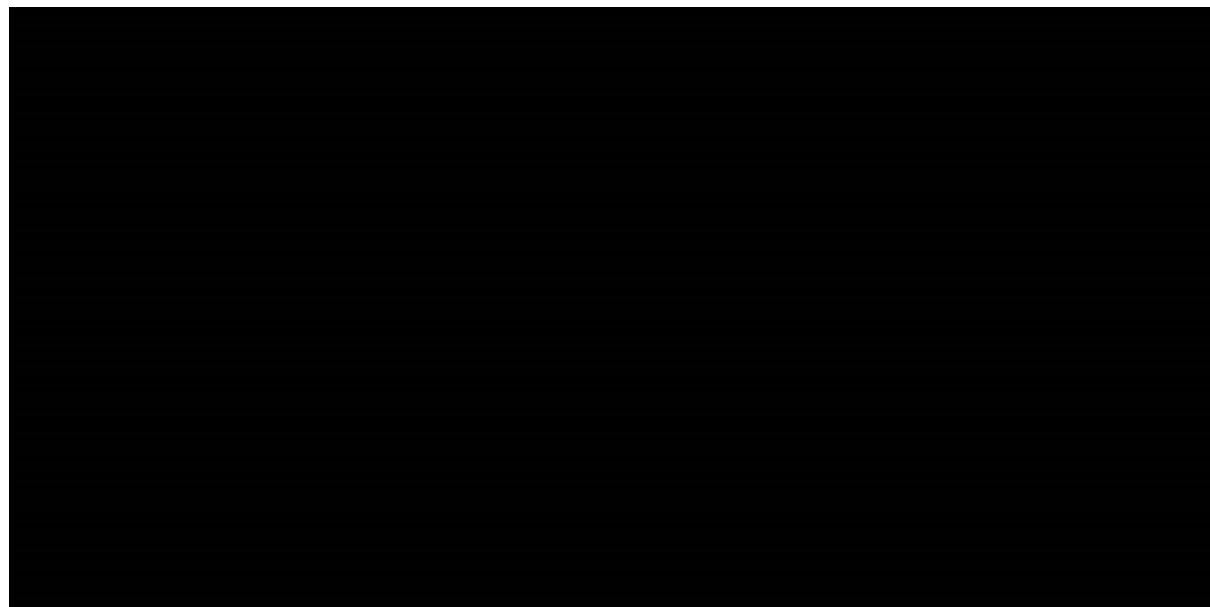
**Wyniki ze względu na LY**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 23, Wykres 24).



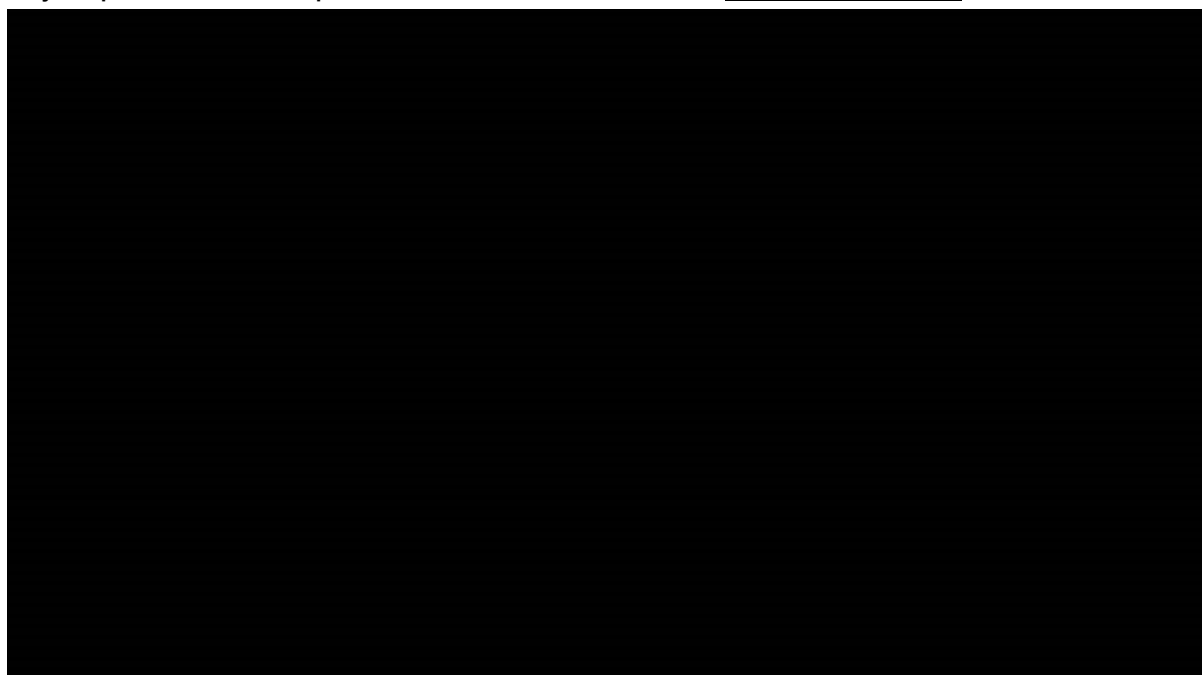
**Wykres 23.**

**Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV ██████████**



**Wykres 24.**

**Krzywa opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV – [REDACTED]**



W poniższej tabeli (Tabela 65) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICER dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

**Tabela 65.**

**Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – naI-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV [REDACTED]**

Ćwiartka	Wartość
I	[REDACTED]
II	[REDACTED]
III	[REDACTED]
IV	[REDACTED]

**A.1.3.2 Wyniki porównania naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX**

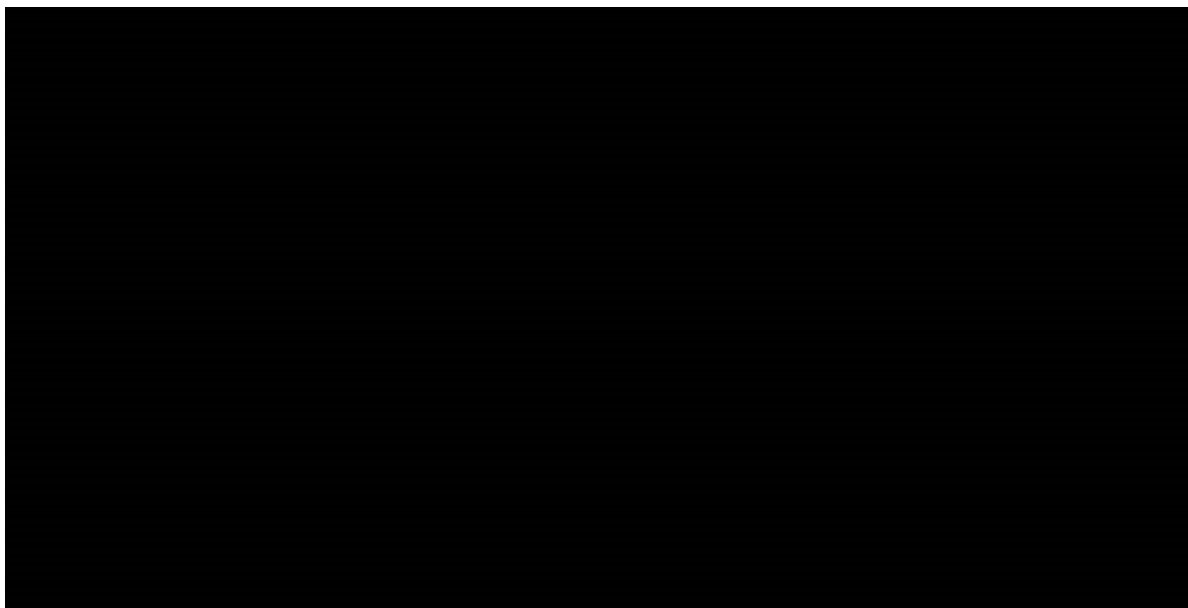
**Wyniki ze względu na QALY**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 25, Wykres 26).



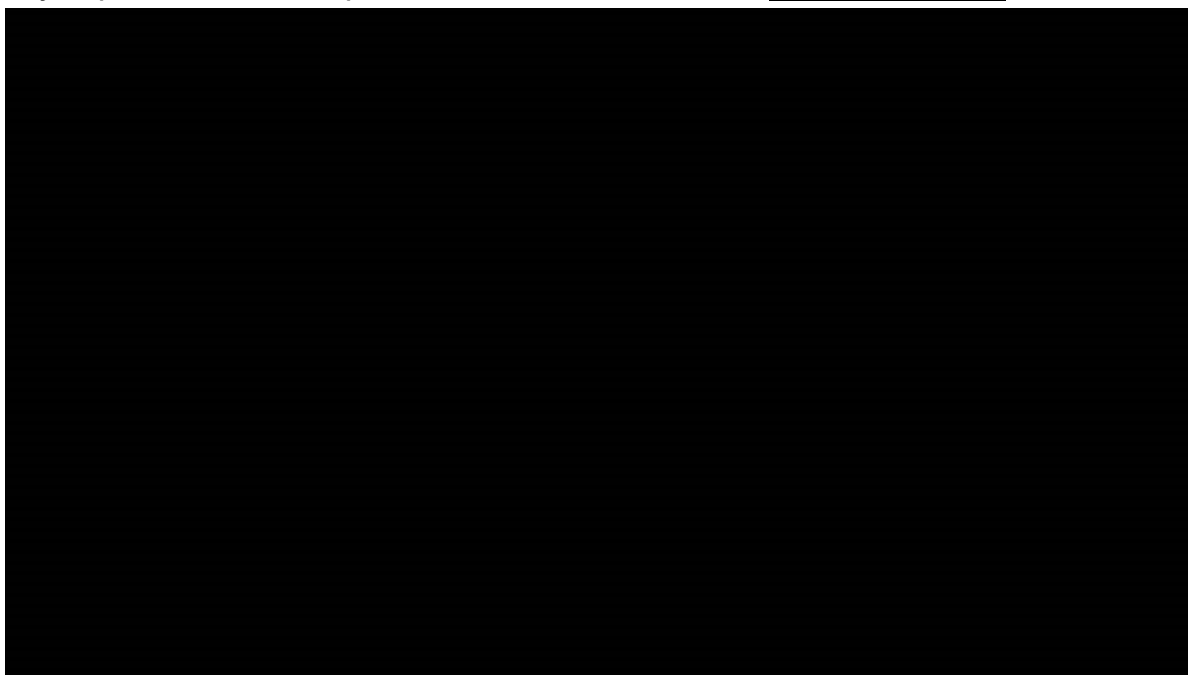
**Wykres 25.**

**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – [REDACTED]**



**Wykres 26.**

**Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX – [REDACTED]**



W poniższej tabeli (Tabela 66) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

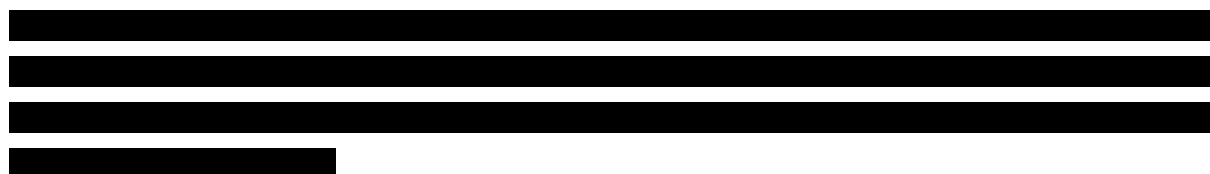
**Tabela 66.**

**Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX ██████████**

Ćwiartka	Wartość
I	██████
II	██████
III	██████
IV	██████

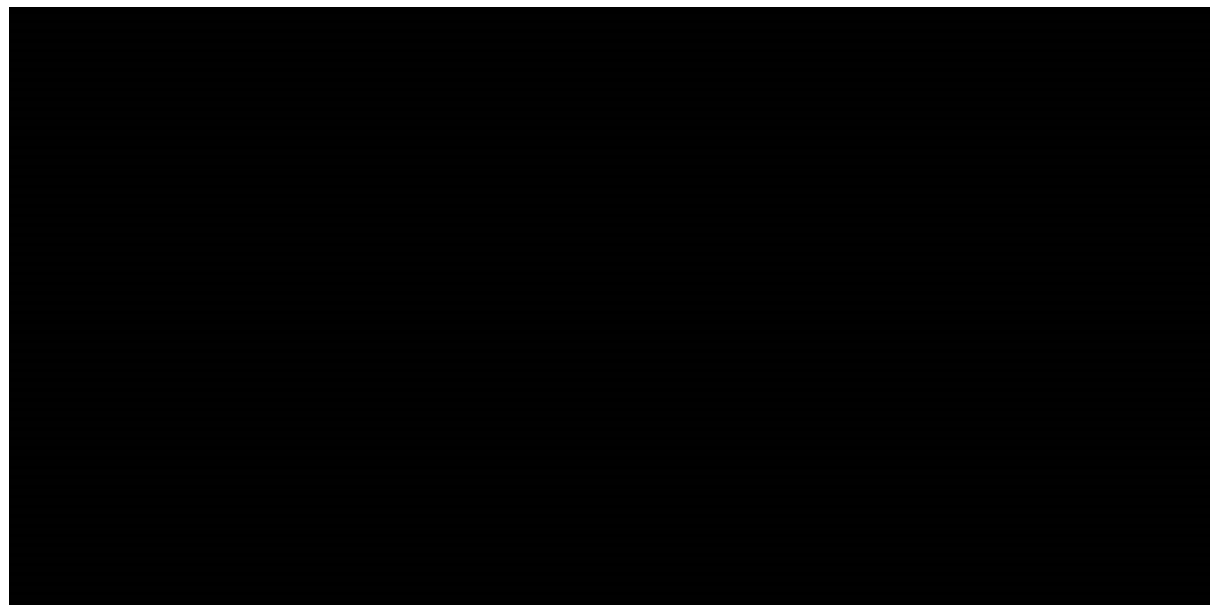
**Wyniki ze względu na LY**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 27, Wykres 28).

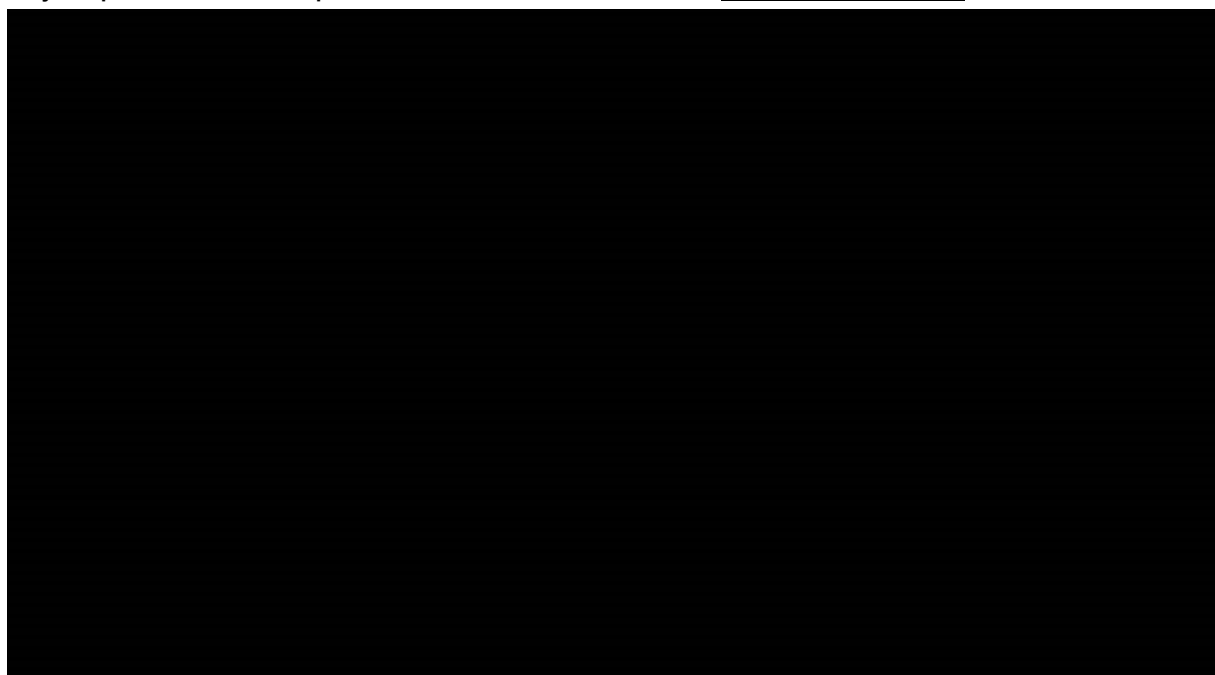


**Wykres 27.**

**Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX ██████████**



**Wykres 28.**  
**Krzywa opłacalności dla LY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX**



W poniższej tabeli (Tabela 67) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICER dla porównania naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

**Tabela 67.**  
**Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX**

Ćwiartka	Wartość
I	
II	
III	
IV	

## A.2. Strategie wyszukiwania

### A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [35]. Odnalezione doniesienia naukowe zostały poddane dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów oraz abstraktów. Do kolejnej fazy weryfikacji włączono tylko te publikacje, które spełniały przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Szczegółowe

kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane w niniejszym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 68).

**Tabela 68.**  
**Kryteria włączenia i wyłączenia - analizy dotyczące rozważanej interwencji**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne;</li> <li>• Interwencja – irynotekan liposomowy;</li> <li>• Populacja z gruczolakorakiem trzustki;</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;</li> <li>• Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia;</li> <li>• Interwencja inna niż irynotekan liposomowy.</li> </ul>

Strategię wyszukiwania w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wraz z liczbą odnalezionych wyników przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 69).

**Tabela 69.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Pubmed - irynotekan liposomowy**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Pancreatic OR Pancreas	361 279
#2	Neoplasm OR Neoplasms OR Cancer OR Cancers OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR tumours OR Adenocarcinoma OR Adenocarcinomas OR carcinoma	4 820 789
#3	#1 AND #2	148 066
#4	pancreatic ductal adenocarcinoma	14 863
#5	PDAC	6 450
#6	#3 OR #4 OR #5	148 235
#7	Onivyde	23
#8	nanoliposomal irinotecan	72
#9	liposomal irinotecan	252
#10	(#7 OR #8 OR #9)	289
#11	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	1 163 594
#12	model	3 972 538
#13	(#6 AND (#11 OR #12) AND #10)	26
<b>Data przeszukania: 17.12.2020</b>		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed odnaleziono 26 pozycji, z czego 25 pozycji zostało odrzuconych na podstawie tytułów i abstraktów. W publikacji włączonej do przeglądu pełnych tekstów (Fleeman 2018 [36]) opisano wyniki analizy opublikowanej na stronie NICE (NICE STA778 [22]). Ze względu na fakt, iż w publikacji Fleeman 2018 nie odnotowano wyników dotyczących efektów zdrowotnych pozycja ta nie została uwzględniona w dalszej analizie.

Dodatkowo pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, przeszukano bazę Cochrane [37]. Wykorzystaną strategię przeszukania oraz liczbę znalezionych rekordów zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 70).

**Tabela 70.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTMiT	ISPOR
#1	Pancreatic OR Pancreas			13 942
#2	Neoplasm OR Neoplasms OR Cancer OR Cancers OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR tumours OR Adenocarcinoma OR Adenocarcinomas OR carcinoma			223 910
#3	#1 AND #2			7 034
#4	pancreatic ductal adenocarcinoma			527
#5	PDAC			321
#6	#3 OR #4 OR #5			7 040
#7	Onivyde			14
#8	nanoliposomal irinotecan			29
#9	liposomal irinotecan			86
#10	(#7 OR #8 OR #9)			116
#11	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis			61 484
#12	model			94 378
#13	(#6 AND (#11 OR #12) AND #10)			12
<b>Data przeszukania: 17.12.2020</b>				

W bazie Cochrane zostało odnalezionych 12 pozycji. Żadna z nich nie została uwzględniona w dalszej analizie.

Ponadto przeprowadzono przeszukanie na stronach NICE [38], AOTMiT [39] oraz ISPOR [40] (Tabela 71), gdzie odnaleziono 61 pozycji, w tym powtarzające się tytuły. Do dalszej analizy zakwalifikowano 2 publikacje (NICE STA778 [22] oraz Gourzoulidis 2020 [33]).

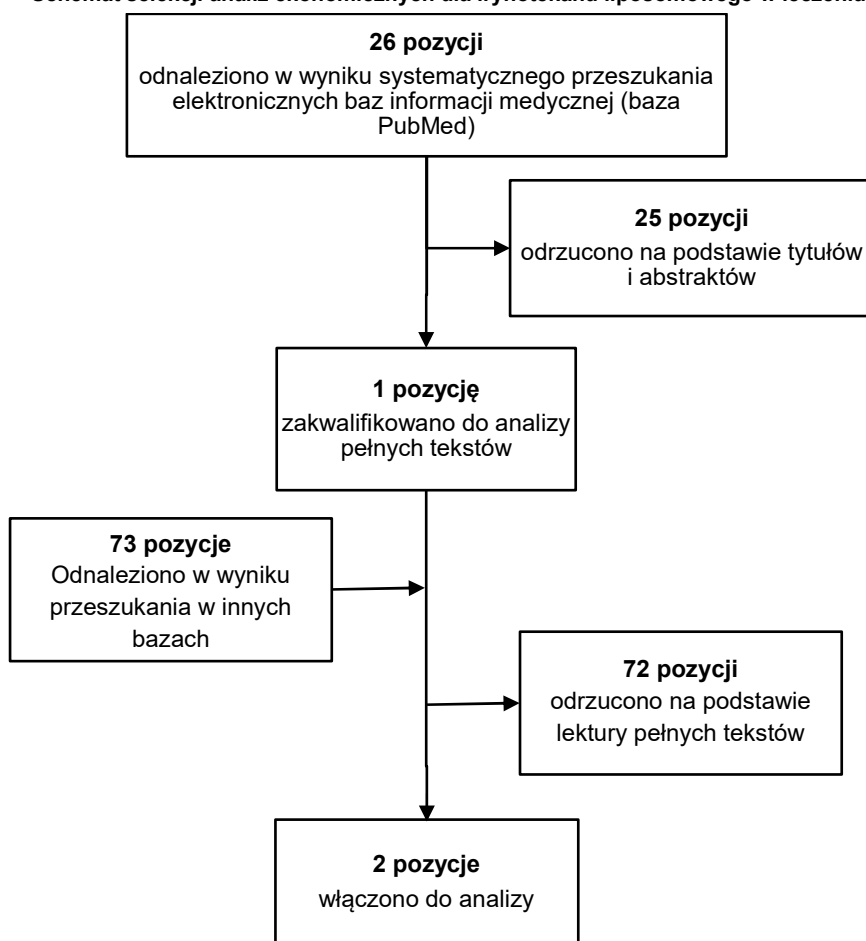
**Tabela 71.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych - strony: NICE, AOTMiT oraz ISPOR**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTMiT	ISPOR
#1	irinotekan liposomowy / liposomal irinotecan	41	2	12
#2	Onivyde	1	4	1
<b>Data przeszukania: 18.12.2020</b>				

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego bazy PubMed odnaleziono 26 publikacji, z czego 25 odrzucono na etapie analizy tytułów i abstraktów. Ze względu na brak wyników odnośnie efektów zdrowotnych z dalszej analizy wykluczono publikację włączoną do przeglądu pełnych tekstów. Przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz informacji medycznej, w którym odnaleziono łącznie 73 pozycje (w tym powtarzające się tytuły). Finalnie w dalszej analizie zakwalifikowano 2 publikacje.

Łącznie odnaleziono 99 publikacji, z czego 97 zostało odrzuconych. Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 3).

**Rysunek 3.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla irynotekanu liposomowego w leczeniu gruczolakoraka trzustki**



### A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia dla dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline) [35]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień



naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 72, Tabela 73).

**Tabela 72.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z gruczolakiem trzustki**

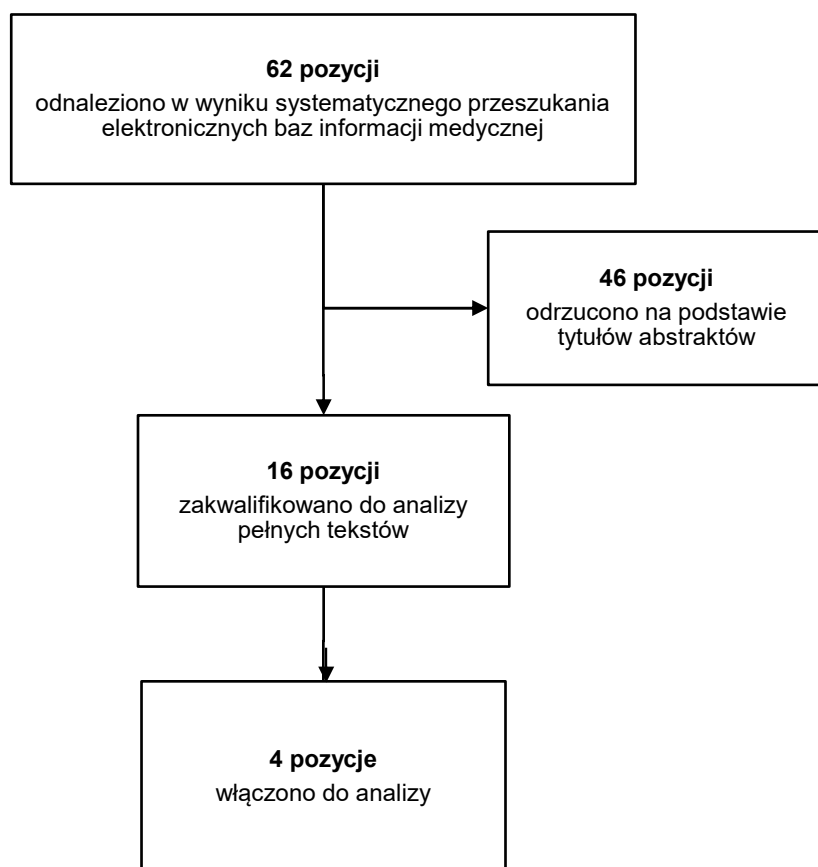
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja dorosłych ze zdiagnozowanym gruczolakiem trzustki;</li> <li>• Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu;</li> <li>• Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>;</li> <li>• Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja rasy innej niż kaukaska;</li> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów;</li> <li>• Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu;</li> <li>• Brak możliwości implementacji danych w modelu.</li> </ul>

**Tabela 73.**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (w tym Medline)**

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	(Pancreatic OR Pancreas) AND (Neoplasm OR Neoplasms OR Cancer OR Cancers OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR tumours OR Adenocarcinoma OR Adenocarcinomas OR carcinoma) OR pancreatic ductal adenocarcinoma OR PDAC	148 304
#2	EQ-5D OR "EQ 5D" or EQ5D OR EuroQoL OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR SF-36 OR "SF 36" OR SF36 OR SF-6D OR "SF 6D" OR SF6D OR TTO OR "time trade off" OR "standard gamble"	39 426
#3	#1 AND #2	62
<b>Data przeszukania: 21.12.2020</b>		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 62 publikacje, które spełniały przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 46 publikacji. Spośród 16 pełnych tekstów do dalszej analizy zakwalifikowano 4 publikacje. Poniżej zaprezentowano proces weryfikacji odnalezionych publikacji przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki**



Charakterystykę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 74).

**Tabela 74.**  
**Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia**

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki	
			Stan	Średnia
Picozzi 2017 [25]	Pacjenci ≥18. r. ż. ze zdiagnozowanym rakiem trzustki z przerzutami, zakwalifikowani do jednej z grup: pacjenci przed leczeniem, pacjenci u których choroba jest stabilna lub wystąpiła odpowiedź na leczenie w I linii nab-paklitakselem z gemcytabiną lub samej gemcytabiny, pacjenci u których wystąpiła progresja choroby w czasie otrzymywania co najmniej I linii chemioterapii (bez nab-paklitakselu). Dane zebrane z 14 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.	EQ-5D	Przed rozpoczęciem leczenia (n=28)	0,75
			Pacjenci, u których choroba jest stabilna lub wystąpiła odpowiedź na leczenie po terapii nab-paklitakselem z gemcytabiną (n=26)	0,80
			Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby w czasie otrzymywania co najmniej I linii chemioterapii (n=17)	0,78
Lien 2015 [24]	Zastosowanie różnych taryf użyteczności do danych o jakości życia zebranych w ramach publikacji Tam 2013 [23]	EQ-5D-3L	Użyteczności przedstawiono w odrębnej tabeli (Tabela 75)	
Tam 2013 [23]	Populacja z przerzutowym rakiem trzustki. Ocena jakości życia hipotetycznego pacjenta przez onkologów w Kanadzie	EQ-5D	Choroba stabilna	0,72 (SD= 0,185)
			Leczenie podtrzymujące	0,136 (SD=0,184)
		Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4	Nudności i wymioty	0,526 (SD=0,235)
			Biegunka	0,508 (SD=0,207)
			Zapalenie jamy ustnej:	0,279 (SD=0,231)
			Zmęczenie	0,247 (SD=0,239)
			Gorączka neutropeniczna	0,589 (SD=0,171)
			Wysypka	0,626 (SD=0,166)
			Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0,409 (SD=0,21)
			Neuropatia	0,494 (SD=0,177)

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia	
Romanus 2012 [8]	Pacjenci ze zdiagnozowanym zaawansowanym i nieresekcyjnym gruczolakiem trzustki, ocena stanu wg ECOG 0–2	EQ-5D	Wszyscy pacjenci (N=186)	Przed leczeniem	0,78 (SD=0,13)
				Po 8 tygodniach	0,79 (SD=0,16)
				Wielkość zmiany	0,0002 (SD=0,182)
		Progresja (n=52)		Przed leczeniem	0,77 (SD=0,13)
				Po 8 tygodniach	0,73 (SD=0,18)
				Wielkość zmiany	-0,0441 (SD=0,221)
		Choroba stabilna (n=92)		Przed leczeniem	0,79 (SD=0,14)
				Po 8 tygodniach	0,81 (SD=0,15)
				Wielkość zmiany	0,0198 (SD=0,158)
		Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (n=35)		Przed leczeniem:	0,79 (SD=0,14)
				Po 8 tygodniach:	0,81 (SD=0,15)
				Wielkość zmiany	0,0258 (SD=0,179)
		gemcytabina/ bewacyzumab (n=104)		Przed leczeniem	0,80 (SD=0,12)
				Po 8 tygodniach	0,80 (SD=0,15)
				Wielkość zmiany	-0,001 (SD=0,17)
gemcytabina/placebo (n=82)		Przed leczeniem	0,77 (SD=0,15)		
		Po 8 tygodniach	0,77 (SD=0,18)		
		Wielkość zmiany	0,001 (SD=0,2)		

**Tabela 75.**  
**Użyteczności dla zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniu Lien 2015**

Stan	Kanada	USA	Wielka Brytania	Dania	Francja	Niemcy	Japonia	Holandia	Hiszpania
<b>Choroba stabilna</b>	0,687	0,72	0,643	0,673	0,676	0,812	0,788	0,63	0,695
<b>Leczenie podtrzymujące</b>	0,048	0,136	-0,25	-0,148	-0,01	0,064	0,221	-0,088	-0,243
<b>Zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4.</b>									
<b>Nudności i wymioty</b>	0,498	0,526	0,352	0,442	0,375	0,569	0,572	0,415	0,348
<b>Biegunka</b>	0,497	0,508	0,328	0,444	0,339	0,542	0,568	0,398	0,321
<b>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa</b>	0,393	0,409	0,179	0,317	0,217	0,416	0,493	0,271	0,169
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	0,236	0,279	-0,038	0,097	0,129	0,23	0,384	0,083	-0,024
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	0,579	0,586	0,454	0,547	0,449	0,651	0,649	0,491	0,47
<b>Zmęczenie</b>	0,214	0,243	-0,053	0,071	0,145	0,208	0,287	0,112	-0,135
<b>Wysypka</b>	0,603	0,626	0,487	0,574	0,474	0,689	0,688	0,507	0,542
<b>Neuropatia</b>	0,485	0,494	0,32	0,442	0,316	0,528	0,575	0,388	0,328

### A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 76.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>NICE STA 778 [22]</b>	Dorośli pacjenci z gruczolakiem trzustki z przerzutami, u których nastąpiła progresja choroby po terapii opartej na gemcytabinie	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV i FOLFOX	PSM	10 lat	UK	QALY: nal-IRI + 5FU/LV: 0,5635; 5FU/LV: 0,4294; FOLFOX: 0,362; Wyniki inkrementalne: 5FU/LV: 0,1341; FOLFOX: 0,2013; LY: nal-IRI + 5FU/LV: 0,847; 5FU/LV: 0,639; FOLFOX: 0,535	Koszty i efekty: 3,5%
<b>Gourzoulidis 2020 [33]</b>	Dorośli pacjenci z gruczolakiem trzustki z przerzutami, u których wcześniej zastosowano schemat oparty na gemcytabinie	nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV	PSM	10 lat	Grecja	QALY: nal-IRI + 5FU/LV: 0,58; 5FU/LV: 0,43; LY: nal-IRI + 5FU/LV: 0,85; 5FU/LV: 0,64	Koszty i efekty: 3,5%