

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



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

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: kwiecień 2021

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, opracowanie aplikacji obliczeniowej

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [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:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej	15
1.5. Założenia analizy	16
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	19
2.2. Forma analizy	20
2.3. Perspektywa analizy	20
2.4. Horyzont czasowy analizy	20
2.5. Populacja docelowa	21
2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej	26
2.7. Zużycie zasobów	32
2.8. Koszty	37
2.9. Analiza wrażliwości	49
3. WYNIKI ANALIZY	50
3.1. Populacja docelowa	50
3.2. Scenariusz istniejący	50
3.3. Scenariusz nowy	51
3.4. Wydatki inkrementalne	52
3.5. Podsumowanie	54
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	55
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	55
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	55
5. PODSUMOWANIE	57
6. WNIOSKI	59

7. OGRANICZENIA.....	60
8. DYSKUSJA	61
9. BIBLIOGRAFIA	63
10. SPIS ELEMENTÓW.....	67
10.1. Spis tabel	67
10.2. Spis rysunków	69
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	70
ANEKS A.....	72
A.1. Analiza wrażliwości	72
A.2. Populacja docelowa	75
A.3. Skuteczność schematów z analizy ekonomicznej	89

Indeks skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
5-FU/LV	Schemat leczenia składający się z 5-fluorouracylu i leukoworyny (folinianu wapnia)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
CPE	Kapecytabina
CPE (mono)	Schemat leczenia złożony z kapecytabiny (monoterapia)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
ERL	Erlotynib
FOLFIRI	Schemat leczenia składający się z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia) i irynotekanem
FOLFIRINOX	Schemat leczenia składający się z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia), oksaliplatyny oraz irynotekanem
FOLFOX	Schemat leczenia składający się z 5-fluorouracylu, leukoworyny (folinianu wapnia) oraz oksaliplatyny
GEM	Gemcytabina
GEM + CIS	Schemat leczenia złożony z gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną
GEM + CPE	Schemat leczenia złożony z gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną
GEM + ERL	Schemat leczenia złożony z gemcytabiny w skojarzeniu z erlotynibem
GEM + nabPTX	Schemat leczenia złożony z gemcytabiny w skojarzeniu z nab-paklitakselem
GEM + OXA	Schemat leczenia złożony z gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LV	Leukoworyna (folinian wapnia) (<i>Leucovorin (Calcium folinate)</i>)
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nabPTX	Nab-paklitaksel
nal-IRI	Irynotekan w pegylowanych liposomach (zamiennie: irynotekan liposomowy lub nanoliposomowy)
nal-IRI + 5-FU/LV	Schemat leczenia złożony z liposomowego irynotekanu w skojarzeniu z 5 fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
OXA	Oksaliplatyna
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
■	■
ToT	Czas trwania terapii (<i>Time on Treatment</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych irynotekanu liposomowego (Onivyde® pegylated liposomal) stosowanego w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki, w terapii skojarzonej z 5-FU (5-fluorouracyl) i LV (leukoworyna / folinian wapnia), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (GEM) stosowanej w stadium uogólnienia choroby, zgodnie z kryteriami uzgodnionego z Ministrem Zdrowia programu lekowego.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest równoważna perspektywie wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków i świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię. W obliczeniach uwzględniono 2-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2022 roku. W analizie założono, że irynotekan liposomowy (nal-IRI) będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na GEM stosowanej w stadium uogólnienia, którzy będą spełniać kryteria włączenia do programu lekowego. W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej wyróżniono dwie podgrupy pacjentów w stadium uogólnionym choroby:

- rozpoczynający II linię leczenia po progresji choroby po terapii I linii opartej o GEM,
- rozpoczynający III linię leczenia po progresji choroby po terapii II linii opartej o GEM.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane epidemiologiczne z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów, Map Potrzeb Zdrowotnych, dedykowanego polskiego badania COGNOSCO oraz dane z zagranicznych baz danych lub badań o charakterze epidemiologicznym lub klinicznym (badania retrospektywne), które zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania.

W scenariuszu istniejącym określono udziały wszystkich aktualnie stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej schematów leczenia. Przyjęto ponadto, że żaden pacjent z populacji docelowej nie rozpocznie leczenia za pomocą ocenianej interwencji oraz że nie będzie ona finansowana ze środków publicznych.

W scenariuszu nowym założono, że począwszy od 1 stycznia 2022 roku dla pacjentów z populacji docelowej będzie refundowane leczenie nal-IRI + 5-FU/LV. Na podstawie danych z odnalezonego badania oraz danych NFZ dla innych programów lekowych określono docelowy udział tego schematu w populacji docelowej oraz czas po którym zostanie on osiągnięty. Przyjęto że spadek udziałów pozostałych schematów będzie proporcjonalny do ich udziałów w scenariuszu istniejącym, przy czym w wariantcie podstawowym będą zastępowane wyłącznie inne schematy oparte o 5-FU.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt kolejnej linii leczenia, koszt opieki paliatywnej oraz koszt opieki terminalnej. [REDACTED]

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. [REDACTED]

Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 780 osób zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy. W scenariuszu istniejącym założono, że żaden pacjent nie stosuje preparatu Onivyde®.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 780 osób zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących Onivyde® wynosi 289 pacjentów (37% populacji docelowej) zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy.

[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]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych irynotekanu liposomowego (nal-IRI, Onivyde® pegylated liposomal) stosowanego w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki, w terapii skojarzonej z 5-FU (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.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1]. W analizie przyjęto, że irynotekan liposomowy (nal-IRI) będzie refundowany w ramach programu lekowego [2].

1.2. Problem zdrowotny

Zgodnie z przedstawionym w ramach analizy problemu decyzyjnego [1] opisem problemu zdrowotnego, w ramach chemioterapii stosowanej w leczeniu uogólnionego raka trzustki (w tym u chorych po progresji) stosuje się różne schematy terapeutyczne oparte o 5-FU lub gemcytabinę (GEM). Pierwszym lekiem, dla którego wykazano skuteczność w leczeniu była GEM stosowana w monoterapii. Na przestrzeni lat (1997-2012) jako opcje terapeutyczne, w różnych liniach leczenia, dodawano kolejne schematy leczenia. W 2016 r. na terenie Unii Europejskiej do obrotu dopuszczony został produkt leczniczy Onivyde®.

Tabela 1.
Najważniejsze leki stosowane w leczeniu gruczolaka trzustki w ramach chemioterapii

Schemat leczenia	Leki w schemacie
Oparte na 5-FU-LV	
nal-IRI + 5-FU/LV	irynotekan liposomowy (nal-IRI), 5-fluorouracyl (5-FU), leukoworyna (folinian wapnia) (LV)
5-FU/LV	5-fluorouracyl (5-FU), leukoworyna (folinian wapnia) (LV)
FOLFOX	5-fluorouracyl (5-FU), leukoworyna (folinian wapnia) (LV), oksaliplatyna (OXA)
FOLFIRI	5-fluorouracyl (5-FU), leukoworyna (folinian wapnia) (LV), irynotekan (IRI)
FOLFIRINOX	5-fluorouracyl (5-FU), leukoworyna (folinian wapnia) (LV), oksaliplatyna (OXA), irynotekan (IRI)

Schemat leczenia	Leki w schemacie
Oparte na GEM	
GEM (mono)	gemcytabina (GEM)
GEM + nabPTX	gemcytabina (GEM), nab-paklitaksel (nabPTX)
GEM + CIS	gemcytabina (GEM), cisplatyna (CIS)
GEM + CPE	gemcytabina (GEM), kapecytabina (CPE)
GEM + OXA	gemcytabina (GEM), oksaliplatyna (OXA)
GEM + ERL	gemcytabina (GEM), erlotynib (ERL)
Inne	
CPE (mono)	kapecytabina (CPE)

Wybór terapii II linii uogólnionej choroby zależny jest od stanu ogólnego pacjenta oraz rodzaju terapii stosowanej w I linii leczenia. Zgodnie z opisanymi wytycznymi praktyki klinicznej po niepowodzeniu leczenia opartego na GEM w I linii leczenia jako możliwe do zastosowania wymienia się przede wszystkim schematy oparte o 5-FU/LV. W większości wytycznych brak jest zaleceń dla pacjentów \geq III linii leczenia, co oznacza że brak jest określonych jednoznacznych standardów postępowania.

W ramach przeprowadzonych analiz: klinicznej [3] oraz ekonomicznej [4] uwzględniono porównanie z dwoma schematami opartymi o 5-FU, tj. FOLFOX który jest najczęściej stosowanym schematem leczenia w populacji docelowej oraz 5-FU/LV, który także jest często stosowany oraz dla którego istnieje badanie pozwalające na bezpośrednie porównanie z ocenianą interwencją. W ramach niniejszej analizy zastosowano szersze podejście oraz uwzględniono wszystkie schematy stosowane przez pacjentów z populacji docelowej.

1.3. Stan aktualny

1.3.1. Aktualna praktyka kliniczna

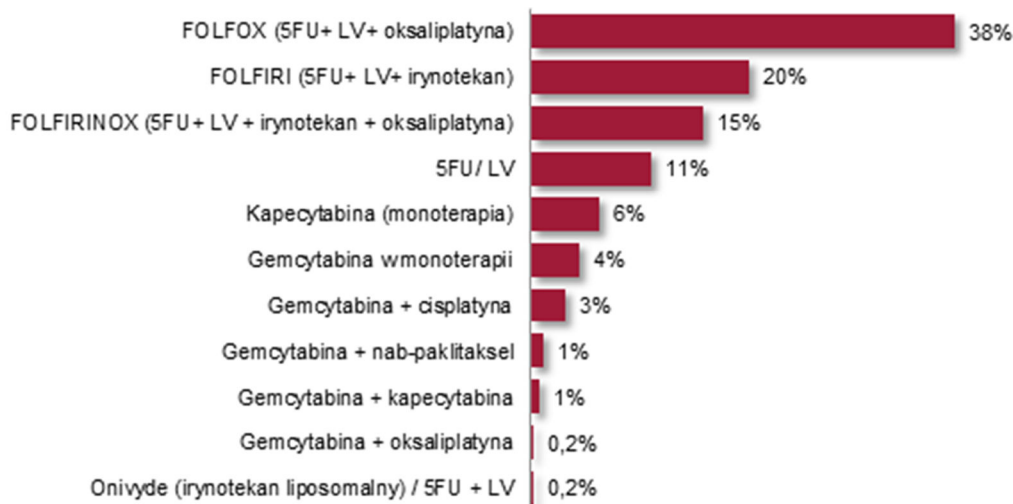
Informacje dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce pochodzą z badania COGNOSCO (edycja 2019) [5], dostarczonego przez Zamawiającego, którego wyniki w tym zakresie zostały przedstawione również w ramach analizy problemu decyzyjnego [1]. Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania, do najczęściej stosowanych schematów leczenia po niepowodzeniu leczenia GEM należą schematy oparte o 5-FU, co jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.

Rysunek 1.

Aktualna praktyka kliniczna w II linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki po niepowodzeniu GEM w I linii (dane COGNOSCO 2019)

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

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

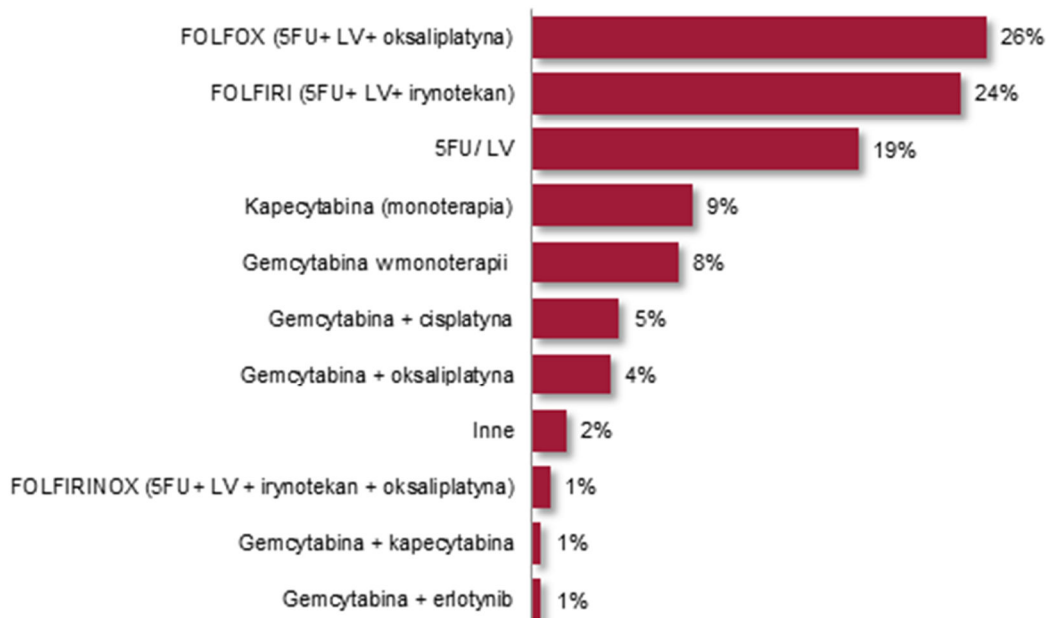


Rysunek 2.

Aktualna praktyka kliniczna w III linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki po niepowodzeniu GEM w II linii (dane COGNOSCO 2019)

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

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



1.3.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2021 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w niniejszej analizie wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2022–2023.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.2). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń liczba nowych pacjentów z populacji docelowej w roku bieżącym wyniesie 780 osób (tyle samo będzie w latach 2022-2023).

Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Odsetek
Aktualna liczebność populacji docelowej	780

Wskazana liczba nie obejmuje pacjentów zdiagnozowanych przez rok 2021, którzy nadal żyją

1.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2021 roku (Tabela 3). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Ze względu na brak finansowania preparatu Onivide® ze środków publicznych, aktualnie nie są ponoszone przez płatnika publicznego wydatki związane z finansowaniem tego leku. Oszacowane aktualne całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej, w tym:	[REDACTED]

Aktualne wydatki płatnika publicznego są takie same jak oszacowano dla pierwszego roku BIA, tj. 2022.

1.3.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Według wyników badania COGNOSCO [5] spośród pacjentów otrzymujących II linię leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki po terapii GEM w I linii, nal-IRI w skojarzeniu z 5-FU/LV stosowany jest przez 0,2% takich chorych. Po uwzględnieniu aktualnej liczebności populacji docelowej (rozdz. 1.3.2, Tabela 2) przekłada się to na około 2 pacjentów rocznie, którzy rozpoczynają leczenie za pomocą wnioskowanej technologii.

1.3.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

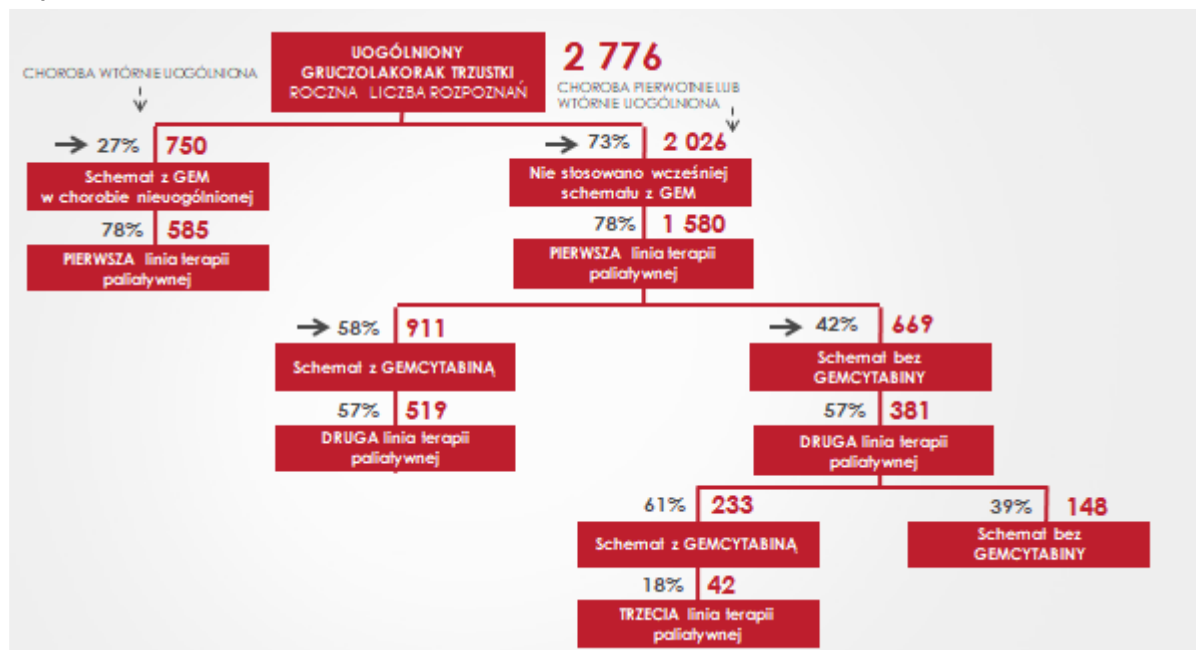
Pełne wskazanie rejestracyjne dla Onivide® (w połączeniu z 5-FU i LV) obejmuje dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie.

Biorąc pod uwagę wskazanie refundacyjne, to populacja rejestracyjna dla nal-IRI + 5-FU/LV jest szersza niż populacja docelowa niniejszej analizy z dwóch powodów: nie występują ograniczenia wynikające z kryteriów włączenia do programu lekowego (np. stan sprawności ECOG 0-2) oraz terapia oparta na GEM nie musiała być stosowana w stadium uogólnionym choroby. Do bezwzględnych przeciwwskazań, wg Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Onivide®, do stosowania nal-IRI należą stwierdzona ciężka lub nadwrażliwość na lek.

Liczebność populacji rejestracyjnej obliczono na podstawie danych z badania COGNOSCO [5]. Zgodnie z wynikami tego badania, przy 2 776 nowych rozpoznaniach uogólnionego gruczolaka trzustki rocznie, bez uwzględnienia stanu sprawności pacjentów oraz przy założeniu, że GEM mogła być stosowana na wcześniejszym etapie choroby, do leczenia nal-IRI wg wskazania rejestracyjnego mogłoby kwalifikować się 1 146 chorych rocznie (585 w pierwszej, 519 w drugiej oraz 42 w trzeciej linii leczenia uogólnionej postaci choroby).

Rysunek 3.

Oszacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana na podstawie COGNOSCO



Biorąc pod uwagę, że wg przeprowadzonych oszacowań populacyjnych (rozdz. 2.5) roczna liczba nowych przypadków uogólnionego gruczolakoraka trzustki wynosi 3 889 rocznie (zamiast 2 776 nowych przypadków przyjętych w COGNOSCO), to liczebność populacji rejestracyjnej wynosi 1 605 chorych rocznie.

1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Onivyde® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu uogólnionego gruczolakoraka trzustki, w terapii skojarzonej z 5-FU (5-fluorouracyl) i LV (leukoworyna/folinian wapnia), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionym raka trzustki w ramach uzgodnionego z MZ programu lekowego „Leczenie uogólnionego raka trzustki”.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [6], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

Obecnie na wykazie leków refundowanych nie ma żadnego preparatu, który miałby to samo przeznaczenie co Onivyde®, tj. terapia dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionym raka trzustki

w skojarzeniu z 5-FU/LV i brak jest możliwości wskazania grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie analizowanego preparatu.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna finansowana w obrębie programów lekowych refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). Odrębne grupy limitowe przypisane są także do leków o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności.

W związku z powyższym, w celu zachowania spójności z aktualną strukturą grup limitowych (każdy lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej), proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Onivide®.

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja irynotekanu liposomowego (Onivide®) w populacji docelowej w ramach programu lekowego będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2022 r.

W ramach niniejszej analizy wyznaczono wydatki płatnika publicznego w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli braku finansowania na-IRI ze środków publicznych (scenariusz istniejący) oraz w przypadku rozpoczęcia jego finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego w latach 2022-2023 (scenariusz nowy). Przedstawiono także wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego [2] populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaniem uogólnionego gruczolakoraka trzustki oraz z udokumentowaną progresją choroby po terapii opartej na GEM (monoterapia lub w skojarzeniu z innymi lekami) stosowanej w stadium uogólnionym choroby. W praktyce oznacza to, że do populacji docelowej kwalifikują się pacjenci po przebyciu co najmniej jednej linii leczenia uogólnionego gruczolakoraka trzustki. W ramach oszacowań populacyjnych przyjęto, że na populację docelową składają się pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem rakiem trzustki, którzy:

- rozpoczynają II linię leczenia po progresji choroby po terapii I linii opartej o GEM,
- rozpoczynają III linię leczenia po progresji choroby po terapii II linii opartej o GEM.

W ramach oszacowań nie uwzględniono pacjentów którzy mogliby kwalifikować się do IV i kolejnych linii leczenia. W praktyce klinicznej liczba takich pacjentów będzie znikoma i ich nieuwzględnienie nie ma wpływu na oszacowaną liczebność populacji docelowej.

Do oszacowania łącznej liczby pacjentów z populacji docelowej w danym roku wykorzystano dane z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [7], Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) (publikacja Więckowska 2015 [8]), wyników dedykowanego polskiego badania COGNOSCO [5] przeprowadzonego w 2019 r. wśród 30 polskich lekarzy zajmujących się leczeniem chorych z rakiem

trzustki oraz wyników zagranicznych badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.2).

Czas przeżycia pacjentów z populacji docelowej jest krótki. 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. Odsetek pacjentów którzy przeżywają więcej niż 12 miesięcy wynosi ok. 10% [1]. Biorąc pod uwagę tak niską przeżywalność dla analizowanej jednostki chorobowej że w przypadku postaci przerzutowej do większości zgonów dochodzi w pierwszym roku od ich zdiagnozowania, w przeprowadzonych oszacowaniach liczba nowych zachorowań jest utożsamiona z liczbą zgonów w danym roku. Takie podejście pozwala na odstępnie od uwzględnienia w oszacowaniach populacyjnych przebiegu choroby u pacjentów (czas do progresji do postaci uogólnionej, przeżycie), którzy w momencie zdiagnozowania nowotworu znajdują się w stanie resekcyjnym lub którzy w stadium uogólnionym przeżywają więcej niż jeden rok. W przypadku zastosowania „standardowego” sposobu szacowania populacji, tj. wychodząc od liczby zachorowań (zapadalność) byłoby konieczne uwzględnienie chorych z lat wcześniejszych.

Przewidywaną roczną liczbę zgonów w kolejnych latach z powodu raka trzustki określono na podstawie danych KRN. Na podstawie danych z KRN, MPZ oraz czeskiego rejestru nowotworów [9] lub na podstawie wyników badania COGNOSCO wskazano odsetek chorych z uogólnioną postacią choroby. W kolejnych krokach obliczono odsetek / liczbę pacjentów którzy rozpoczynają leczenie w stadium uogólnionym choroby, w tym schematami opartymi o GEM oraz którzy kontynuują leczenie po niepowodzeniu leczenia GEM. Określono także jaka część chorych będzie spełniać kryteria włączenia do programu lekowego. Odpowiednie wartości pochodzą z badania COGNOSCO lub z odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania zagranicznych źródeł danych. Szczegółowy schemat szacowania liczebności populacji docelowej oraz opis danych populacyjnych znajdują się w rozdziałach 2.5 i A.2.

Udziały leków jakie będą stosowane przez pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym analizie przyjęto zgodnie z wynikami wspomnianego powyżej badania COGNOSCO. W ramach BIA uwzględniono, zgodnie z wynikami dostępnego badania, że aktualnie pacjenci z populacji docelowej stosują jeden z wielu dostępnych schematów leczenia (łącznie 11 schematów). W przeprowadzonych równoległe analizach: klinicznej [3] i ekonomicznej [4] jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto dwa schematy leczenia stosowane w praktyce klinicznej w Polsce (5-FU/LV, FOLFOX). Należy zaznaczyć, że podejście zastosowane w tych analizach jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [10] oraz pozwala na spełnienie minimalnych wymagań dla analiz HTA [11]. W ramach niniejszej analizy, w celu możliwie dokładnego oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego zdecydowano się na uwzględnienie wszystkich stosowanych w praktyce klinicznej schematów leczenia. Należy przy tym zaznaczyć, że są to schematy dla których nie istnieją badania kliniczne o wysokiej wiarygodności lub które nie są często stosowane u chorych z populacji docelowej.

Dla scenariusza nowego, na podstawie danych z badania Kieler 2020 [12] obliczono przewidywane docelowe udziały schematu nal-IRI + 5-FU/LV w przypadku jego dostępności dla pacjentów z populacji docelowej. W celu określenia czasu, po jakim zostanie osiągnięte przyjęte docelowe rozpowszechnienie przeanalizowano dane refundacyjne NFZ dla innych programów lekowych, w tym dla programu lekowego B.85 „Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki”, w ramach którego od stycznia 2017 r. refundowany jest preparat Abraxane (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą). W obliczeniach założono, że schemat nal-IRI + 5-FU/LV w pierwszej kolejności będzie zastępować inne schematy leczenia oparte na 5-FU. Dla parametrów dotyczących udziałów, w obu scenariuszach analizy, przeprowadzono obliczenia w ramach analiz wrażliwości.

Na podstawie analizy ekonomicznej [4], dla schematów nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV oraz FOLFOX przyjęto schematy dawkowania leków, określono parametry skuteczności (przeżycie całkowite, wolne od progresji, czas trwania leczenia) i bezpieczeństwa (prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Dla pozostałych schematów, wartości tych parametrów przyjęto na podstawie odnalezionych źródeł danych lub przyjmowano odpowiednie założenia o charakterze arbitralnym.

W obliczeniach analizy każdy rok podzielono na 52 tygodniowe cykle. Pozwala to na proste zaimplementowanie danych o skuteczności z analizy ekonomicznej oraz zapewnia spójność w zakresie obliczeń między analizami (niniejsza oraz ekonomiczna). Przyjęto natomiast, że wszyscy pacjenci z populacji w danym roku są włączani do obliczeń od początku danego roku.

W obliczeniach analizy uwzględniono koszty leków i ich podania (w tym dla kolejnych linii leczenia), diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki paliatywnej oraz koszt opieki terminalnej. [REDACTED]

[REDACTED] Dla pozostałych leków realne ceny jednostkowe określono na podstawie danych z komunikatu DGL NFZ [13]. Wartości dla pozostałych kategorii kosztowych określono na podstawie danych z katalogów NFZ oraz odpowiednich założeń.

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla irynotekanu liposomowego (produkt leczniczy Onivide®) w leczeniu raka trzustki jako dorosłych pacjentów uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnienia.
2. Na podstawie odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania oraz otrzymanych od Zamawiającego źródeł danych:
 - a. przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2022 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na tygodnie.
 - b. określono rozpowszechnienie aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych przez pacjentów z populacji docelowej oraz obliczono przewidywane rozpowszechnienie na-IRI + 5-FU/LV w przypadku rozpoczęcia jego refundacji ze środków publicznych.
3. Określono schematy dawkowania oraz wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie. Odpowiednie wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [4], na podstawie danych z odnalezionych źródeł danych lub przyjmowano odpowiednie założenia.
4. Określono koszty jednostkowe leków stosowanych w poszczególnych schematach, oraz związane z ich podaniem, koszty związane z monitorowaniem leczenia i stanu zdrowia pacjentów, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej i terminalnej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2022–2023:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania irynotekanu liposomowego (Onivide®) ze środków publicznych.
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu irynotekanu liposomowego (Onivide®) stosowanego w skojarzeniu z 5-FU/LV ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do J). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [11], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków i świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame i przedstawiono jeden zestaw wyników przy uwzględnieniu obu perspektyw jednocześnie.

Jak wskazano w rozdz. 1.3.4 mogą istnieć pojedynczy pacjenci (około 2 rocznie) którzy są obecnie leczeni za pomocą na-IRI + 5-FU/LV. Ze względu na brak finansowania na-IRI ze środków publicznych leczenie to być może jest finansowane samodzielnie przez pacjentów. Jednakże ponieważ liczba takich chorych jest znikoma, to dla uproszczenia w niniejszej analizie przyjęto, że w scenariuszu istniejącym leczenie na-IRI + 5-FU/LV nie jest stosowane.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Onivyde® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [10] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od

[REDACTED]

Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane dotyczące: rocznej liczby zgonów na raka trzustki w Polsce, odsetka gruczolaka trzustki wśród wszystkich przypadków raka trzustki, danych o stopniu zaawansowania tego nowotworu oraz danych o stosowanych schematach leczenia w kolejnych liniach terapii. Punktem wyjścia do oszacowań populacyjnych jest roczna liczba zgonów, ze względu na przedstawioną w rozdziale 1.5 oraz analizie problemu decyzyjnego specyfikę jednostki chorobowej (niekorzystne rokowania, krótkie przeżycie).

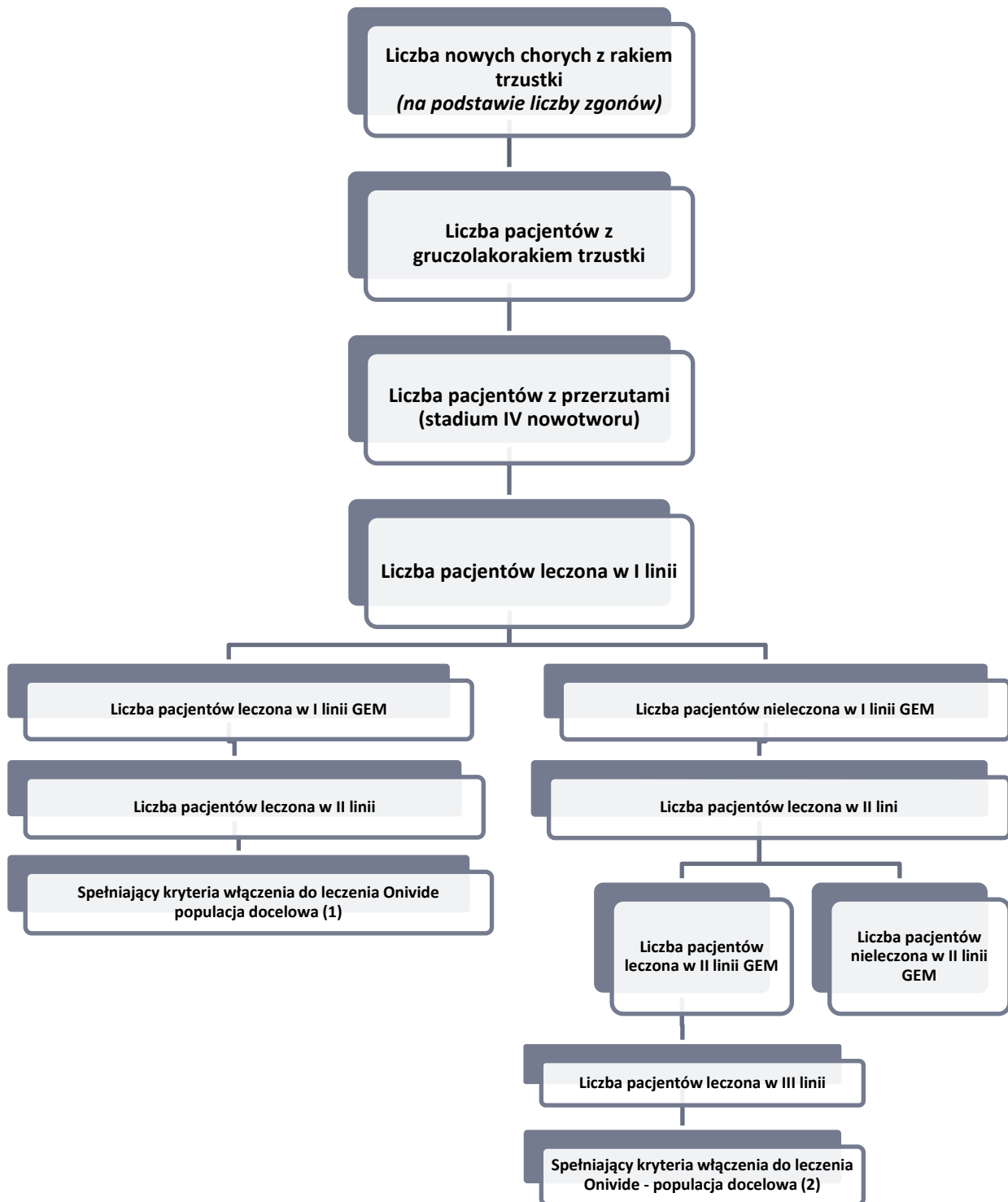
W obliczeniach populację docelową podzielono na dwie podgrupy, na które składają się dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakiem trzustki, którzy:

- rozpoczynają II linię leczenia po progresji choroby po terapii I linii opartej o GEM,
- rozpoczynają III linię leczenia po progresji choroby po terapii II linii opartej o GEM.

W obliczeniach przyjęto że liczebność populacji docelowej jest taka sama bez względu na dostępność nal-IRI, tj. uzyskanie możliwości leczenia schematem nal-IRI + 5-FU/LV nie spowoduje wzrostu liczby chorych którzy otrzymają leczenie, zaś pacjenci pozostający obecnie bez opcji terapeutycznej nie będą rozpoczynać terapii za pomocą Onivide®. Ponadto w ramach oszacowań populacji nie uwzględniono pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na GEM w III linii leczenia (oraz którzy mogliby kwalifikować się do IV i kolejnych linii leczenia).

Sposób wyznaczenia liczebności pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat wyznaczenia liczby leczonych pacjentów



2.5.2. Obliczenia

W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w obliczeniach dane. Szczegółowy opis przeszukania oraz analiza odnalezionych danych przedstawione zostały w aneksie w rozdziale A.2.

Tabela 4.
Wartości parametrów populacyjnych wykorzystane w analizie

Wariant analizy	Wartość		Źródło
	2022	2023	
Roczna liczba zgonów na raka trzustki			
Wariant podstawowy	4 881	4 881	dane KRN (średnia z lat 2012-2018)
Wariant alternatywny (A)	5 431	5 509	dane KRN (trend liniowy na podstawie lat 1999-2018)
Odsetek z gruczolakorakiem trzustki			
Wariant podstawowy	91,9%		Badanie COGNOSCO
Wariant alternatywny (B)	86,6%		Baza nowotworów SEER
Odsetek pacjentów z uogólnionym nowotworem			
Wariant podstawowy	86,6%		Badanie COGNOSCO
Wariant alternatywny (C)	74,9%		MPZ, czeski rejestr nowotworów
Odsetek pacjentów leczonych w I linii			
Wariant podstawowy	78,0%		Badanie COGNOSCO
Wariant dodatkowy (D)	96,5%		Badania zagraniczne
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia gemcytabiną			
Wariant podstawowy	Niepowodzenie GEM w I linii:		Badanie COGNOSCO
	• leczeni GEM w I linii:	54,4%	
	• rozpoczynający II linię leczenia:	57,0%	
	• kwalif kujący się do leczenia naI-IRI:	76,8%	
Wariant dodatkowy (E)	Niepowodzenie GEM w II linii:		Badania zagraniczne Założenie (kwalif kujący się do naI-IRI)
	• nieleczeni GEM w I linii:	44,6%	
	• rozpoczynający II linię leczenia:	57,2%	
	• leczeni GEM w II linii:	89,5%	
	• rozpoczynający III linię leczenia:	30,0%	
	• kwalif kujący się do leczenia naI-IRI:	77,7%	

W poniższej tabeli przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji pacjentów, którzy zakwalif kują się do leczenia preparatem Onivyde® w ramach programu lekowego.

Tabela 5.
Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy

Parametr	Odsetek	2022	2023
Liczba nowych zachorowań (liczba zgonów) na raka trzustki	-	4 881	4 881
Liczba pacjentów z gruczolakiem trzustki	91,9%	4 488	4 488
Liczba pacjentów z uogólnionym nowotworem	86,6%	3 889	3 889
Liczba pacjentów leczonych w I linii	78,0%	3 032	3 032
Pacjenci po I linii leczenia			
Liczba pacjentów leczonych w I linii gemcytabiną	54,4%	1 648	1 648
Liczba pacjentów leczonych w II linii	57,0%	939	939
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia Onivyde®	76,8%	721	721
Pacjenci po II linii leczenia			
Liczba pacjentów nieleczonych w I linii gemcytabiną	45,6%	1 383	1 383
Liczba pacjentów leczonych w II linii	57,0%	789	789
Liczba pacjentów leczonych w II linii gemcytabiną	61,3%	483	483
Liczba pacjentów leczonych w III linii	18,0%	87	87
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia Onivyde®	67,7%	59	59
Razem			
Liczebność populacji docelowej	-	780	780

Finalnie, oszacowana liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wynosi 780 pacjentów w obu latach analizy (721 po GEM w I linii oraz 59 po GEM w II linii).

W ramach analizy wrażliwości (warianty A-E) liczebność populacji docelowej zmienia się wraz ze zmianą wartości poszczególnych parametrów populacyjnych. Podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli. Kolejne kroki obliczeń są widoczne w pliku obliczeniowym na arkuszu 'Ustawienia'.

Tabela 6.
Liczebność populacji docelowej – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Zmieniany parametr	2022	2023
Wariant A	Liczba nowych zachorowań (liczba zgonów) na raka trzustki	868	880
Wariant B	Odsetek pacjentów z gruczolakiem trzustki	735	735
Wariant C	Odsetek pacjentów z uogólnionym nowotworem	674	674
Wariant D	Odsetek pacjentów leczonych w I linii	966	966
Wariant E	Odsetki charakteryzujące przebieg leczenia	995	995

W obliczeniach każdy rok jest podzielony na 52 tygodniowe cykle. Przyjęto natomiast założenie, że nowi pacjenci z populacji docelowej w danym roku są włączani do obliczeń na początku danego roku i w kolejnych cyklach są modelowani wg danych o zużyciu zasobów (rozd. 2.7).

2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

Badanie COGNOSCO

Udziały schematów leczenia stosowanych aktualnie w populacji docelowej pochodzą z badania ankietowego COGNOSCO dostarczonego przez Zamawiającego (rozdz. 1.3.1, Rysunek 1 oraz Rysunek 2). W ramach badania lekarze wskazali m.in. jakie schematy terapeutyczne stosowane są w kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka trzustki u pacjentów leczonych wcześniej gemcytabiną. Badanie dotyczy praktyki klinicznej w warunkach polskich.

Zarówno w II jak i III linii leczenia przede wszystkim stosowane są schematy oparte o 5-FU, zaś najczęściej wskazywanym przez lekarzy stosowanym schematem jest FOLFOX (38% pacjentów w II linii oraz 26% pacjentów w III linii). Kolejnymi schematami wskazywanym przez lekarzy są jest FOLFIRI (II linia: 20%, III linia: 24%), FOLFIRINOX (II linia: 15%, III linia: 1%) oraz 5-FU/LV (II linia: 11%, III linia: 19%). Pozostałe schematy leczenia, w tym oparte o kapecytabinę lub gemcytabinę, stosowane są u <10% pacjentów.

W poniższej tabeli zebrano dane o udziałach wszystkich schematów stosowanych w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii opartej o GEM w I linii leczenia. Ponieważ podane w prezentacji do badania odsetki nie sumują się do 100% to zostały one przeskalowane. Dodatkowo, ze względu na niejasny sposób finansowania terapii na-IRI + 5-FU/LV oraz znikomy odsetek pacjentów otrzymujących to leczenie, dla uproszczenia wyzerowano udział schematu w scenariuszu istniejącym.

Tabela 7.
Schematy terapeutyczne stosowane w II linii leczenia uogólnionego gruczolakoraka trzustki w scenariuszu istniejącym - dane z badania COGNOSCO

Schemat	Dane z badania COGNOSCO	Dane przeskalowane
FOLFOX	38,00%	38,31%
FOLFIRI	20,00%	20,16%
FOLFIRINOX	15,00%	15,12%
5-FU/LV	11,00%	11,09%
CPE (mono)	6,00%	6,05%
GEM (mono)	4,00%	4,03%
GEM + CIS	3,00%	3,02%
GEM + nabPTX	1,00%	1,01%
GEM + CPE	1,00%	1,01%
GEM + OXA	0,20%	0,20%
nal-IRI + 5-FU/LV	0,20%	-
Razem	99,40%	100,00%

W kolejnej tabeli zebrano dane o udziałach wszystkich schematów stosowanych w III linii leczenia po niepowodzeniu terapii opartej o GEM w II linii leczenia. Ponieważ wg udzielonych odpowiedzi 2% pacjentów stosuje terapie określone jako „inne” i nie sposób określić ich kosztu, udziały pozostałych schematów przeskalowano, tak aby nadal sumowały się do 100%.

Tabela 8.
Schematy terapeutyczne stosowane w III linii leczenia uogólnionego gruczolakoraka trzustki w scenariuszu istniejącym dane z badania COGNOSCO

Schemat	Dane z badania COGNOSCO	Dane przeskalowane
FOLFOX	26,00%	26,53%
FOLFIRI	24,00%	24,49%
5-FU/LV	19,00%	19,39%
Kapecytabina (monoterapia)	9,00%	9,18%
Gemcytabina w monoterapii	8,00%	8,16%
Gemcytabina + cisplatyna	5,00%	5,10%
Gemcytabina + oksaliplatyna	4,00%	4,08%
Inne	2,00%	-
FOLFIRINOX	1,00%	1,02%
Gemcytabina + kapecytabina	1,00%	1,02%
Gemcytabina + erlotynib	1,00%	1,02%
Razem	100,00%	100,00%

Badanie Taieb 2019

W ramach alternatywnych obliczeń w ramach analizy wrażliwości (wariant F) wykorzystano dane z odnalezionego w ramach przeszukania populacyjnego (rozdz. A.2) badania Taieb 2019 [14], które podobnie jak badanie COGNOSCO jest badaniem o charakterze ankietowym przeprowadzonym wśród lekarzy i pacjentów w aż 9 europejskich krajach (z czego większość finalnych wyników pochodzi od ankietowanych z Francji, Hiszpanii, Niemiec, Wielkiej Brytanii lub Włoch) w okresie od lipca 2014 do stycznia 2016. W ramach tego badania analizowano szczegółowo jakie schematy leczenia są stosowane w I i II linii leczenia przerzutowego gruczolakoraka trzustki.

W ramach analizy danych badania uzyskano m.in. dane od 1 666 pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia oraz scharakteryzowano dalszą ścieżkę leczenia dla pacjentów, którzy w I linii leczenia stosowali GEM w monoterapii lub GEM + nabPTX. Nie przedstawiono danych dotyczących ścieżek leczenia dla chorych, którzy w I linii leczenia stosowali inne schematy oparte na GEM. Jednocześnie jak wskazują wyniki badania, w krajach objętych badaniem, spośród stosowanych w I linii leczenia schematów opartych na GEM to monoterapia oraz leczenie skojarzone z nab-paklitakselem to najczęściej stosowane opcje terapeutyczne (w całej terapii I linii odpowiednio 20,5% oraz 25,7%, udział innych schematów opartych o GEM to 9,2%).

Szczegółowe dane z publikacji Taieb 2019 o terapii II linii po niepowodzeniu terapii opartej na GEM przedstawia poniższa tabela. W tabeli wskazano także obliczone średnie udziały terapii stosowanych w II linii leczenia. Ponieważ podane w publikacji do badania odsetki nie sumowały się do 100%, to w obliczeniach zostały one przeskalowane. Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Udziały'. Warto zaznaczyć, że zgodnie z wynikami badania Taieb 2019, do najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych w populacji docelowej analizy należą schematy 5-FU/LV oraz FOLFOX.

Tabela 9.
Schematy terapeutyczne stosowane w II linii leczenia uogólnionego gruczolakoraka trzustki w scenariuszu istniejącym - dane z badania Taieb 2019

Schemat	GEM w I linii leczenia		
	monoterapia	GEM + nabPTX	Średnia ^a
5-FU/LV	42,7%	23,4%	32,23%
FOLFOX	28,2%	39,1%	34,65%
FOLFIRI	8,0%	10,8%	9,67%
FOLFIRINOX	3,8%	9,0%	6,78%
GEM (mono)	5,2%	7,6%	6,61%
GEM + nabPTX	8,0%	1,1%	4,18%
inne schematy z GEM	3,8%	7,4%	5,87%
Razem	99,7%	98,4%	100,0%

a) ważona udziałami w I linii, 20,5% dla monoterapii oraz 25,7% dla terapii skojarzonej z nabPTX

W obliczeniach analizy wrażliwości (wariant F) przyjęto, że w podgrupie pacjentów z populacji docelowej po niepowodzeniu GEM w I linii udziały schematów leczenia przedstawiają się jak w powyższej tabeli oraz dodatkowo przyjęto, że do innych schematów z GEM należy terapia skojarzona z jednym z 4 leków: CIS, CPE, EXA lub ERL a ich udziały wynoszą 1,47% (razem 5,87%). W wariantcie tym przyjęto także (w sposób arbitralny), że udziały schematów leczenia w podgrupie pacjentów z populacji docelowej po niepowodzeniu GEM w II linii są takie same jak po niepowodzeniu GEM w I linii. W ramach badania Taieb 2019 nie analizowano postępowania z pacjentami w ramach III linii leczenia.

2.6.2. Scenariusz nowy

Dla scenariusza nowego określono następujące parametry dotyczące udziałów schematów leczenia:

- docelowe rozpowszechnienie nal-IRI + 5-FU/LV,
- czas do osiągnięcia docelowych udziałów przez nal-IRI + 5-FU/LV,
- wskazano jakie schematy będą zastępowane przez nal-IRI + 5-FU/LV.

Docelowe rozpowszechnienie nal-IRI + 5-FU/LV

W ramach prac nad analizą, w tym w ramach przeszukania opisanego w aneksie A.2, odnaleziono tylko jedno badanie, na podstawie którego było możliwe określenie rozpowszechnienia schematu nal-IRI + 5-FU/LV w populacji docelowej analizy. W odnalezionym badaniu Kieler 2020 [12] oceniono wpływ dostępności nowych opcji terapeutycznych dla chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem trzustki na uzyskiwane efekty kliniczne oraz na sposób postępowania z pacjentami. Porównano wyniki uzyskane w latach 2011-2013 oraz w latach 2014-2017, na potrzeby niniejszej analizy przeanalizowano dane tylko z drugiego okresu. Ograniczeniem odnalezionego badania jest jego niewielki zasięg - jest to badanie jednośrodkowe.

Zgodnie z wynikami odnalezionego badania w analizowanym ośrodku w latach 2014-2017 spośród 169 osób leczonych w I linii, terapię opartą o GEM otrzymało 136 osób co stanowi 80,5% chorych. W II linii aktywne leczenie otrzymało 104 pacjentów (czyli 61,5% spośród leczonych w I linii), z czego 31 z nich z wykorzystaniem schematu nal-IRI + 5-FU/LV.

Na potrzeby dalszej analizy danych z odnalezionego badania przyjęto, że odsetek pacjentów leczonych w II linii jest taki sam bez względu na przyjmowany schemat leczenia w I linii leczenia (co wydaje się być zasadne w świetle wyników COGNOSCO). Dodatkowo przyjęto, że pacjenci którzy w II linii otrzymali nal-IRI + 5-FU/LV w terapii I linii otrzymywali GEM. Na tej podstawie obliczono, że wśród 104 pacjentów którzy rozpoczęli terapię II linii leczenia 84 pacjentów otrzymało wcześniej GEM. Tym samym udział nal-IRI + 5-FU/LV w II linii leczenia po niepowodzeniu GEM wynosi 37,0%.

Tabela 10.
Oszacowanie rozpowszechnienia naI-IRI + 5-FU/LV na podstawie danych z badania Kieler 2020

Kategoria	Liczba osób	Odsetek
Liczba osób leczonych w I linii	169	-
Liczba osób leczonych w I linii gemcytabiną	136	80,5%
Liczba osób leczonych w II linii	104	61,5%
Liczba osób leczonych w II linii naI-IRI + 5-FU/LV	31	29,8%
Liczba osób leczonych w II linii po GEM w I linii	84	-
Liczba pacjentów leczona naI-IRI + 5-FU/LV w II linii po GEM w I linii	31	37,0%

W badaniu Kieler 2020 podano także dane o udziałach schematów leczenia stosowanych w III linii leczenia. Zgodnie z nimi udział schematu naI-IRI + 5-FU/LV wśród wszystkich aktywnie leczonych wyniósł 22%, jednakże na podstawie dostępnych danych uznano, że nie jest możliwe wiarygodne przeliczenie udziału dla grupy chorych po niepowodzeniu GEM w II linii leczenia. Tym samym w niniejszej analizie przyjęto, że 37,0% udział naI-IRI + 5-FU/LV dotyczy całej populacji docelowej. Dodatkowo założono, że docelowe rozpowszechnienie ocenianej interwencji zostanie osiągnięte od początku jej refundacji. Za przyjęciem takiego założenia przemawia, że docelowa liczba chorych którzy rozpoczną leczenie jest nie jest duża, a zatem wdrożenie nowej terapii nie będzie wymagać dużych nakładów organizacyjnych.

Ze względu na fakt, że oszacowanie docelowych udziałów ocenianej interwencji opiera się na danych z tylko jednego badania oraz jego obliczenie wymagało przyjęcia kilku założeń zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń w ramach analizy wrażliwości (wariant G), w których przyjęto że:

- docelowe rozpowszechnienie zostanie osiągnięte po pewnym czasie (wariant G1),
- docelowe rozpowszechnienie będzie wyższe niż obliczono na podstawie Kieler 2020 (wariant G2).

Dane na podstawie których określono docelowe rozpowszechnienie w wariantcie G1 są opisane poniżej. W wariantcie G2 arbitralnie założono docelowe rozpowszechnienie naI-IRI + 5-FU/LV w na poziomie 50% od początku refundacji.

Czas do osiągnięcia docelowych udziałów przez naI-IRI + 5-FU/LV na podstawie danych refundacyjnych z innych programów lekowych

W celu oszacowania czasu, po którym naI-IRI + 5-FU/LV osiągnie docelowe rozpowszechnienie w populacji docelowej przeanalizowano dane NFZ z obowiązujących programów lekowych dla chorób nowotworowych. Poszukiwano sytuacji analogicznej / zbliżonej jak dla populacji docelowej niniejszej analizy, tj. gdy dla chorych z danej populacji pojawiała się nowa lub pierwsza opcja terapeutyczna o udowodnionej / istotnie wyższej skuteczności. Finalnie uwzględniono dane z dwóch programów lekowych dostępnych od początku 2017 r.:

- B.85 *Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakiem trzustki*, który jest dedykowany pacjentom z analizowaną jednostką chorobową ale w I linii leczenia (populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje kwalifikujących się do II linii leczenia). Wprowadzenie do refundacji schematu GEM + nabPTX pozwoliło na uzyskanie dostępu dla chorych do skuteczniejszej opcji terapeutycznej.
- B.88 *Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawokomórkowego skóry wismodegibem*, który pozwolił na dostęp dla pacjentów do pierwszej opcji terapeutycznej o udowodnionej skuteczności.

W poniższej tabeli przedstawiono dane o liczbie pacjentów leczonych w obu wyżej wymienionych programach lekowych (dane zaczerpnięto z portalu IKAR pro [15]).

Tabela 11.
Liczba pacjentów otrzymująca daną substancję czynną w ramach programu lekowego

Parametr	2017	2018	2019	2020
Program lekowy B.85 – substancja nab-paklitaxel				
Liczba pacjentów	240	551	554	547
Wzrost w porównaniu do roku poprzedniego	-	130%	1%	-
Program lekowy B.88 – substancja wismodegibum				
Liczba pacjentów	29	78	81	130
Wzrost w porównaniu do roku poprzedniego	-	169%	4%	-

Ze względu na specyfikę obu jednostek chorobowych, dla większości chorych czas trwania terapii nie przekroczy jednego roku [16], [17]. Ponadto z powyższych danych widać, że w drugim roku refundacji liczba leczonych chorych jest niemal taka sama jak w trzecim roku refundacji, a w przypadku PL B.85 niemal taka sama jak i w czwartym roku refundacji. Na tej podstawie można stwierdzić, że docelowe udziały w swoich populacjach docelowych leki te osiągnęły już po pierwszym roku refundacji.

Na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów otrzymujących albumin-bound paclitaxel w ramach programu lekowego B.85 w latach 2017–2020 stwierdzono, że osiągnięcie docelowego rozpowszechnienia uzyskano dopiero od początku drugiego roku refundacji. W pierwszym roku liczba pacjentów leczonych w tym programie lekowym była o ok. 44% mniejsza niż w kolejnych latach. Kompilując te dane z docelowym rozpowszechnieniem nal-IRI + 5-FU/LV uzyskanym z badania Kieler 2020 przyjęto (wariant G1), że w 1. roku refundacji rozpowszechnienie nal-IRI + 5-FU/LV będzie wynosiło 16,1% (obliczone jako $37,0\% \times [240 / 551]$).

Schematy zastępowane przez nal-IRI + 5-FU/LV

W analizie podstawowej przyjęto, że w scenariuszu nowym oceniana interwencja będzie zastępować wyłącznie inne schematy leczenia oparte o 5-FU. Ponadto przyjęto że aktualnie stosowane schematy będą zastępowane proporcjonalnie do ich udziałów w scenariuszu istniejącym. W analizie wrażliwości

(wariant H) uwzględniono, że nal-IRI + 5-FU/LV będzie zastępować wszystkie schematy leczenia (w tym oparte na GEM oraz CPE w monoterapii).

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono danych które pozwoliłyby na przyjęcie dokładniejszych założeń. Jednocześnie ze względu na porównywalne koszty terapii opcjonalnych przyjęte arbitralne założenie nie powinno wpływać negatywnie na wiarygodność wyników niniejszej analizy.

2.7. Zużycie zasobów

Na parametry określające zużycie zasobów składają się:

- powierzchnia ciała pacjentów z populacji docelowej,
- dawkowanie leków w poszczególnych schematach leczenia,
- skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych schematów leczenia.

Charakterystykę pacjentów (pow. ciała) przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [4]. Ponieważ łączna dawka leków (oprócz erlotynibu) zależna jest od powierzchni ciała pacjentów, to im wyższa (niższa) wartość tego parametru, tym większa (mniejsza) jest dawka poszczególnych leków w schemacie leczenia.

Schematy dawkowania oraz parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla schematów ocenionych w analizie ekonomicznej przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. W przypadku schematów leczenia, które uwzględnione są wyłącznie w niniejszej analizie, dla określenia wartości tych parametrów przyjmowano odpowiednie założenia lub wykorzystano dane z innych źródeł odnalezionych w trakcie prac nad analizą.

2.7.1. Średnia powierzchnia ciała

Do określenia wielkości dawek leków uwzględnionych w niniejszej analizie niezbędna jest informacja o średniej powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej. Jak zaznaczono wcześniej, do obliczeń zaczerpnięto dane z analizy ekonomicznej [4]. Analogicznie jak w analizie ekonomicznej przeprowadzono dodatkowe obliczenia w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant I).

Tabela 12.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z populacji docelowej

Wariant	Wartość	Źródło danych w analizie ekonomicznej
Podstawowy	1,79 m ²	publ kacja Sacco 2010
Analiza wrażliwości (wariant minimalny)	█	badanie NAPOLI-1
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)	1,84 m ²	dane GUS

2.7.2. Dawkowanie

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o dawkowaniu schematów uwzględnionych w niniejszej analizie. Dawkowanie schematów nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU./LV oraz FOLFOX przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Dawkowanie pozostałych schematów przyjęto zgodnie z dawkowaniem opisanym w ramach wytycznych / zaleceń postępowania klinicznego lub na podstawie dawkowania w odnalezionych badaniach klinicznych.

Schematy dawkowania

Tabela 13.
Schemat dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia

Schemat leczenia	Substancja	Dawka / podanie / m ² p.c. ^a	Schemat dawkowania	Długość cyklu	Sposób podania	Źródło
nal-IRI + 5-FU/LV	Onivide	70 mg	w dniu 1.	2 tyg.	dożylnie	
	LV	400 mg	w dniu 1.			
	5-FU	2400 mg	w dniu 1.			
5-FU/LV	LV	200 mg	w dniu 1., 8., 15. i 22. (wlew 24 godz.)	6 tyg.	dożylnie	[4]
	5-FU	2000 mg	w dniu 1., 8., 15. i 22.			
FOLFOX	OXA	85 mg	w dniu 8. i 22.	6 tyg.	dożylnie	
	LV	200 mg	w dniu 1., 8., 15. i 22. (wlew 24 godz.)			
	5-FU	2 000 mg	w dniu 1., 8., 15. i 22.			
FOLFIRI	5-FU	400 mg	w dniu 1. i 2.	2 tyg.	bolus	[18]
		600 mg	w dniu 1. i 2.		dożylnie	
	LV	200 mg	w dniu 1.			
	IRI	180 mg	w dniu 1.			
FOLFIRINOX	5-FU	400 mg	w dniu 1.	2 tyg.	bolus	[19]
		2 400 mg	w dniu 1.			
	LV	400 mg	w dniu 1.		dożylnie	
	IRI	180 mg	w dniu 1.			
	OXA	85 mg	w dniu 1.			
CPE (mono)	CPE	1 250 mg	2 razy dziennie w dniach 1 - 14	3 tyg.	doustnie	[20]
GEM (monoterapia)	GEM	1 000 mg	dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl — w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni		dożylnie	[19]
GEM + CIS	GEM	1 000 mg	w dniu 1., 8., 15.	4 tyg.	dożylnie	[21]
	CIS	25 mg	w dniu 1., 8., 15.			
GEM + nabPTX	GEM	1 000 mg	w dniu 1., 8., 15.	4 tyg.	dożylnie	[19]

Schemat leczenia	Substancja	Dawka / podanie / m2 p.c. ^a	Schemat dawkowania	Długość cyklu	Sposób podania	Źródło
	nabPTX	125 mg	w dniu 1., 8., 15.			
GEM + CPE	GEM	1 000 mg	w dniu 1. i 8.	3 tyg.	dożylnie	[21]
	CPE	650 mg	2 razy dziennie w dniach 1 - 14		doustnie	
GEM + OXA	GEM	1 000 mg	w 1.dniu	2 tyg.	dożylnie	[22]
	OXA	100 mg	w 2.dniu			
GEM + ERL	GEM	1 000 mg	dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl — w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni		dożylnie	[19]
	ERL	100 mg ^a	codziennie	4 tyg.	doustnie	

a) za wyjątkiem ERL, którego dawka nie jest przeliczana na powierzchnię ciała

Względna intensywność dawki

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej, uwzględniono względną intensywność dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*) dla leków. Dla leków w schematach nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU./LV oraz FOLFOX wartości przyjęto zgodnie z wariantem podstawowym analizy ekonomicznej.

Dla leków w schematach FOLFIRI i FOLFIRINOX wartość RDI przyjęto takie same jak w pozostałych schematach opartych na 5-FU. Dla schematów opartych na GEM oraz dla CPE (monoterapia) wartość RDI przyjęto jak dla nal-IRI. W ramach prac nad analizą nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na określenie RDI na podstawie praktyki klinicznej.

Tabela 14.
RDI dla leków w poszczególnych schematach leczenia

Schemat leczenia	Lek	RDI	Źródło
nal-IRI + 5-FU/LV	nal-IRI LV 5-FU	■	[4]
5-FU/LV	LV 5-FU	■	
FOLFOX	OXA LV 5-FU	■	
FOLFIRI	LV 5-FU IRI	■	Założenie
FOLFIRINOX	LV 5-FU IRI OXA	■	Założenie
Oparte na GEM, CPE (monoterapia)	każdy lek	■	Założenie

2.7.3. Skuteczność

Na parametry określające skuteczność schematów leczenia składają się:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- czas trwania terapii (ToT, ang. *time on treatment*).

Schematy uwzględnione w analizie ekonomicznej [4]

Dane o skuteczności schematów naI-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV i FOLFOX przyjęto na podstawie obliczeń analizy ekonomicznej. Szczegółowe dane w tym zakresie zebrano w aneksie (rozdz. A.3). Analogicznie jak w analizie ekonomicznej przyjęta jest „średnia” skuteczność ocenianych schematów bez względu na linię leczenia.

Pozostałe schematy

Należy zaznaczyć, że pozostałe schematy uwzględnione w BIA nie są schematami o udowodnionej skuteczności [1] w rozważanej populacji docelowej, zaś celem BIA nie jest określenie skuteczności ale oszacowanie przewidywanych wydatków.

W trakcie prac nad niniejszą analizą odnaleziono następujące doniesienia naukowe:

- badanie Foschini 2019 [23]:
 - wyniki wskazują na porównywalną skuteczność schematów FOLFOX i FOLFIRI
 - wyniki wskazują na wyższą skuteczność schematu FOLFIRINOX względem FOLFOX i FOLFIRI, ale jak wskazują autorzy wyjściowy stan zdrowia pacjentów którzy otrzymali FOLFIRINOX był dużo lepszy co przełożyło się na wyniki kliniczne.
- badanie Yildirim 2021 [24]: brak istotnych różnic w schematach stosowanych w II linii leczenia przerzutowego raka trzustki (w tym opartych na GEM i na 5-FU) dla punktu końcowego PFS.
- przegląd systematyczny Petrelli 2017 [25] oraz metaanaliza Citterio 2018 [26]: schematy oparte na OXA lub IRI w II linii leczenia zaawansowanego raka trzustki po niepowodzeniu GEM wykazują zbliżoną skuteczność.
- opracowanie wtórne Paluri 2020 [27]:
 - autorzy wskazują, że pomimo stosowania różnych schematów FOLFOX i FOLFIRI dla żadnego nie udało się wykazać przewagi względem innych,
 - ocena skuteczności terapii II-liniowych wymaga przeprowadzenia badań randomizowanych,
 - realnie brak jest danych pozwalających na rekomendacje dla preferowanej terapii w III linii leczenia.

Biorąc powyższe pod uwagę w niniejszej analizie przyjęto, że przebieg choroby w zakresie OS i PFS u pacjentów z populacji docelowej którzy będą leczeni pozostałymi schematami (nieuwzględnionymi w analizie ekonomicznej) będzie taki sam jak dla schematu FOLFOX. Przyjęto również, że taki sam jest

przebieg leczenia wyrażony przez ToT. Należy zauważyć, że wśród schematów uwzględnionych w analizie ekonomicznej w jej wariancie podstawowym FOLFOX charakteryzuje się najkrótszym czasem trwania leczenia i tym samym metodyka zastosowana w ramach BIA posiada znamiona podejścia konserwatywnego.

W pliku obliczeniowym analizy uwzględniono możliwość wygenerowania przez Użytkownika wyników przy uwzględnieniu założenia, że przebieg choroby i leczenia dla schematów opartych na GEM jest taki sam jak dla nal-IRI + 5-FU/LV. Należy przy tym pamiętać, że w wariancie podstawowym analizy (rozd. 2.6.2) schematy oparte na GEM nie są zastępowane przez nal-IRI + 5-FU/LV.

2.7.4. Zdarzenia niepożądane

Schematy uwzględnione w analizie ekonomicznej [4]

W ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej określono tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 dla następujących schematów: nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV oraz FOLFOX.

Tabela 15.
Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV oraz FOLFOX

Zdarzenie niepożądane	nal-IRI + 5-FU/LV	5-FU/LV	FOLFOX
Ból brzucha	████	████	████
Niedokrwistość	████	████	████
Biegunka	████	████	████
Zmęczenie	████	████	████
Nudności	████	████	████
Neutropenia	████	████	████
Wymioty	████	████	████
Źródło danych w analizie ekonomicznej	NAPOLI-1	NAPOLI-1	Założenie ^a

a) przyjęto takie same wartości jak dla 5-FU/LV

Pozostałe schematy

W przypadku pozostałych schematów uwzględnionych dodatkowo w niniejszej analizie uwzględniono możliwość wystąpienia takich samych zdarzeń niepożądanych jak dla nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV oraz FOLFOX. W celu zachowania spójności w zakresie metodyki dla uwzględnienia częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych, dla pozostałych schematów również określono tygodniowe prawdopodobieństwo ich wystąpienia.

W trakcie prac nad niniejszą analizą odnaleziono analizę ekonomiczną Lazzaro 2018 [28], w której określono opłacalność kosztową GEM + nabPTX względem monoterapii GEM. Wśród opisanych w

odnalezionej analizie danych wejściowych przedstawiono m.in. dane określające tygodniowe wystąpienie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 dla porównywanych schematów.

W ramach badania Goldstein 2016 [29] jego autorzy porównali koszt stosowania 5 schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu raka trzustki (GEM, GEM + nabPTX (standardowa lub zmodyfikowana dawka¹), GEM + ERL oraz FOLFIRINOX) w USA. Przeprowadzona analiza kosztów, m.in. leczenia zdarzeń niepożądanych wskazała, że miesięczny koszt ich leczenia był najwyższy dla schematu FOLFIRINOX (5 940 \$), następnie GEM + nabPTX (2 692 \$) oraz w przypadku GEM lub GEM + ERL koszt ten był taki sam (1 032 \$). Na wysokie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla schematu FOLFIRINOX (45 tys. \$) w porównaniu z innymi schematami opartymi na GEM (13-14 tys. \$) wskazują wyniki innej odnalezionej analizy ekonomicznej (Gharaibeh 2016 [30]).

Zasadnym wydaje się przyjęcie założenia, że wielkość kosztów leczenia AE są związane m.in. z częstością występowania tych zdarzeń. Biorąc powyższe pod uwagę w niniejszej analizie przyjęto następujące założenia dotyczące tygodniowych prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych:

- dla GEM + nabPTX oraz GEM (monoterapia) przyjęto wartości jak w odnalezionej analizie ekonomicznej Lazzaro 2018,
- dla GEM + inne leki (CIS, CPE, OXA lub ERL) przyjęto takie same wartości jak dla GEM (monoterapia),
- dla FOLFIRINOX przyjęto takie same wartości jak dla schematu nal-IRI + 5-FU/LV,
- dla FOLFIRI oraz CPE (monoterapia), ze względu na brak danych przyjęto takie same wartości jak dla 5-FU/LV (monoterapia), co wydaje się być podejściem konserwatywnym.

Tabela 16.
Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV oraz FOLFOX

Zdarzenie niepożądane	GEM (mono), GEM + inny lek ^a	FOLFIRI CPE (mono)	GEM + nabPTX	FOLFIRINOX
Ból brzucha	0,50%	■	0,30%	■
Niedokrwistość	0,50%	■	0,60%	■
Biegunka	0,10%	■	0,30%	■
Zmęczenie	0,60%	■	0,90%	■
Nudności	0,20%	■	0,30%	■
Neutropenia	1,30%	■	1,60%	■
Wymioty	0,20%	■	0,30%	■

a) jeden ze schematów: GEM + CIS, GEM + CPE, GEM + OXA lub GEM + ERL

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

¹ na potrzeby dalszej analizy rozważano tylko koszt dla schematu w standardowej dawce

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty po progresji (koszty kolejnej linii, koszty opieki paliatywnej),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

2.8.1. Koszt leków

Onivyde® pegylated liposomal

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pozostałe leki

W ramach niniejszej analizy uwzględniono łącznie 12 możliwych do stosowania schematów leczenia (rozdz. 2.6), w skład których wchodzi dziewięć substancji czynnych (oprócz nal-IRI) i są to: 5-fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna, irynotekan, kapecytabina, gemcytabina, cisplatyna, erlotynib (refundowane w ramach katalogu chemioterapii [31]) oraz nab-paklitaxel (refundowany w ramach programu lekowego [31] lub w ramach procedury *Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych* (RDTL) [32]).

W celu wyznaczenia kosztu jednostkowego substancji czynnych refundowanych w ramach chemioterapii przeanalizowano dane z opublikowanego w dniu 31.03.2021 r. komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [13]. 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 ze stycznia 2021 roku (w przypadku braku danych za ten miesiąc z grudnia 2020 roku) - jest to ostatni miesiąc dla którego są dostępne dane (Tabela 18).

Tabela 18.
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	5-fluorouracyl	1 mg	0,01 zł
5.08.10.0000049	oksaliplatyna	1 mg	0,54 zł
5.08.10.0000006	kapecytabina	1 mg	0,01 zł
5.08.10.0000009	cisplatyna	1 mg	0,52 zł
5.08.10.0000009	gemcytabina	1 mg	0,05 zł
5.08.10.0000037	irynotekan	1 mg	0,35 zł
5.08.09.0000017	erlotynib	1 mg	0,25 zł

Dla substancji nab-paklitaxel koszt jednostkowy nie jest raportowany w/w komunikacie DGL NFZ. W celu określenia ceny jednostkowej poszukiwano przetargów na zakup leków zawierających tą substancję czynną. W poniższej tabeli przedstawiono dane z pięciu ostatnich spośród odnalezionych rozstrzygniętych przetargów. Średnią cenę za miligram substancji obliczono jako średnią ważoną liczbą zamówionych jednostek [mg] leku w pojedynczych przetargach i wyniosła ona 9,31 zł.

Tabela 19.
Ceny substancji nab-paklitaksel w odnalezionych przetargach

Zamawiający	Opakowanie	Liczba opak.	Wartość zamówienia	Koszt 1 mg	Źródło
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	100 mg	1 500	1 396 278 zł	9,31 zł	[33]
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	100 mg	70	65 160 zł	9,31 zł	[34]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	100 mg	100	93 085 zł	9,31 zł	[35]
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji Z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie	100 mg	120	111 702 zł	9,31 zł	[36]
Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego	100 mg	100	93 085 zł	9,31 zł	[37]

W dalszych obliczeniach założono, że cena jednostkowa leku stosowanego w ramach RDTL jest taka sama jak wynika z przetargów. Populację docelową analizy stanowią pacjenci rozpoczynający co najmniej II linię leczenia. Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego *B.85 Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakiem trzustki*, w ramach którego ma miejsce finansowanie nab-paklitakselu (Abraxane®), lek ten może być stosowany wyłącznie w I linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki. Oznacza to, że w populacji docelowej analizy lek ten jest finansowany w ramach procedury RDTL.

2.8.2. Koszty monitorowania i diagnostyki

W związku z tym założono, że wycena diagnostyki w niniejszej analizie określona jest na podstawie świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z przerzutowym gruczolakiem trzustki, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL z dnia 1 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe* [38]. Na potrzeby analizy założono, że koszt monitorowania terapii GEM + nabPTX w ramach procedury RDTL (II i kolejne linie leczenia) będzie takie sam jak w przypadku stosowania w ramach programu lekowego (I linia leczenia).

Koszty diagnostyki dla pacjentów, którzy będą otrzymywali Onivyde oraz schemat GEM + nabPTX zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Diagnostyka w programie lekowym „Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki”

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Roczny koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000094	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki	5 314,00	1,00 zł	5 314,00 zł	101,91 zł

Koszty tygodniowy obliczono przy założeniu że jeden rok ma 365 dni (52,14 tyg.)

W analizie przyjęto, że monitorowanie terapii pacjentów leczonych w ramach chemioterapii, rozliczane jest w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 16 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia)* [39]. Może być ono rozliczane nie częściej niż 1 raz na miesiąc i nie rzadziej niż 1 raz na trzy miesiące – w analizie przyjęto, że ocena dokonywana jest co 8 tygodni (co przekłada się na 6,52 wizyty rocznie). Koszty monitorowania leczenia w ramach chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt jednorazowy	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł	33,80 zł

Koszty tygodniowy obliczono przy założeniu że jeden rok ma 365 dni (52,14 tyg.)

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta, który nie uzyskał progresji oraz nie otrzymuje leczenia (*tj. przerwał leczenie zgodnie z danymi ToT, ale nie nastąpiła progresja choroby wg danych PFS*), równy kosztowi wizyty u specjalisty. Przyjęto, że wizyta u specjalisty odbywa się w ramach świadczenia: *Świadczenie w zakresie onkologii* (na podstawie zarządzenia Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ - w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [40]). Przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co miesiąc (co przekłada się na 12 wizyt rocznie). Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Koszt monitorowania pacjentów, którzy nie uzyskali progresji i bez leczenia

Kod świadczenia	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
02.1240.001.02	Świadczenie w zakresie onkologii	44	1,00 zł	44,00 zł	10,13 zł

Koszty tygodniowy obliczono przy założeniu że jeden rok ma 365 dni (52,14 tyg.)

2.8.3. Koszt podania leku

Koszty podania leków określono na podstawie:

- *Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL – tekst ujednoczony z dnia 1 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe* [38] oraz

- Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 16 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [39].

W analizie przyjęto, że podanie nal-IRI (Onivyde®) rozliczane będzie świadczeniem: *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*. Przyjęto także, że koszt podania nabPTX stosowanego w ramach procedury RDTL jest taki sam jak w przypadku podania tego leku w ramach programu lekowego (*hospitalizacja związana z wykonaniem programu*).

Dalej przyjęto, że podanie leków w schematach wymagających hospitalizacji trwającej co najmniej 24 h rozliczane będzie świadczeniem: *hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie*. Podanie leków w przypadku schematów, dla których hospitalizacja trwa poniżej 24 h rozliczane będzie świadczeniem *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*. W związku z łącznym czasem podania każdej substancji w danym schemacie, wynoszącym pomiędzy 24 a 48h, założono, że schematy:

- Onivyde +LV/5-FU,
- 5-FU/LV,
- FOLFOX,
- FOLFIRI,
- FOLFIRINOX, oraz
- GEM + OXA.

podawane są w ramach dwudniowej hospitalizacji, a pozostałe schematy w ramach hospitalizacji jednodniowej.

Tabela 23.
Koszty podania substancji

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia/osobodzień
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	557,02	1,00 zł	557,02 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	389,91	1,00 zł	389,92 zł

Jednorazowy koszt podania dla każdego ze schematów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Jednorazowy koszt podania dla każdego schematu

Schemat	Liczba dni hospitalizacji	Jednorazowy koszt podania ^a
nal-IRI + 5-FU/LV	2	973,44 zł
5-FU/LV	2	1 114,04 zł

Schemat	Liczba dni hospitalizacji	Jednorazowy koszt podania ^a
FOLFOX	2	1 114,04 zł
FOLFIRI	2	1 114,04 zł
FOLFIRINOX	2	1 114,04 zł
CPE (mono)	0	0 zł
GEM (mono)	1 ^b	389,90 zł
GEM + CIS	1 ^b	389,92 zł
GEM + nabPTX	1 ^b	486,72 zł
GEM + CPE	1 ^b	389,92 zł
GEM+ OXA	2	1 114,04 zł
GEM + ERL	1 ^b	389,92 zł

a) koszt naliczany w cyklu, w którym następuje podanie leku; b) łączny czas hospitalizacji związanej z podaniem leków < 24 godz.

2.8.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4:

- ból brzucha,
- niedokrwistość,
- biegunka,
- zmęczenie,
- nudności,
- neutropenia oraz
- wymioty.

Koszty leczenia biegunki, nudności, neutropenii oraz wymiotów zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [41]. Omówiono w niej koszty leczenia czerniaka w Polsce m.in. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie powinny się różnić pomiędzy nowotworami, w związku z czym zdecydowano o wykorzystaniu ich w niniejszej analizie. Koszty raportowane w publikacji zostały oszacowane dla roku 2012, w związku z czym zostały skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczącego zdrowia, (za lata 2013 – 2020) [42]. W poniższych tabelach przedstawiono dane z publikacji Ługowska 2012, przyjęte wskaźniki CPI oraz skorygowany koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 25.
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013 – 2020

Wskaźnik	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
CPI	101,8 %	100,2 %	101,9 %	99,2 %	101,2 %	102,0 %	103,2 %	104,8 %

Tabela 26.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Skorygowany koszt leczenia
Biegunka	2 860,00 zł	3 292,22 zł
Nudności	2 860,00 zł	3 292,22 zł
Neutropenia	5 771,29 zł	6 643,48 zł
Wymioty	2 860,00 zł	3 292,22 zł

Koszty leczenia niedokrwistości wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2019) [43]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, ta by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom. W przypadku, gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup.

Tabela 27.
Koszt leczenia niedokrwistości na podstawie statystyk JGP NFZ

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	11 904	5 402,23 zł
S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	22 640	1 721,34 zł
S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 032	580,17 zł
Średni koszt	-	2 225,97 zł

W przypadku leczenia zmęczenia w analizie przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Punktową wartość wizyty przyjęto na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [44].

Tabela 28.
Koszt leczenia zmęczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1 zł	44,00 zł

W przypadku leczenia bólu brzucha ze względu na nieprecyzyjne określenie zdarzenia nie było możliwe oszacowanie kosztu, dlatego w analizie przyjęto dla niego wartość zerową.

Podsumowanie

W poniższej tabeli zamieszczono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 29.
Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Niedokrwistość	2 225,97 zł
Biegunka	3 292,22 zł
Ból brzucha	0,00 zł
Nudności	3 292,22 zł
Neutropenia	6 643,48 zł
Wymioty	3 292,22 zł
Zmęczenie	44,00 zł

2.8.5. Koszty kolejnych linii leczenia

W niniejszej analizie przyjęto, że część pacjentów po progresji choroby otrzymuje kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast część pacjentów otrzymuje wyłączenie opieki paliatywnej bez aktywnego leczenia. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami populacyjnymi (rozdz. 2.5, aneks A.2), na podstawie wyników badania COGNOSCO po niepowodzeniu II linii leczenia kolejne aktywne leczenie otrzymuje 18,0% pacjentów. W ramach prac nad analizą nie odnaleziono danych wskazujących jaki odsetek pacjentów otrzymuje aktywne leczenie po niepowodzeniu III linii leczenia. Przyjęto arbitralnie że jest on także równy 18,0%. Dodatkowo należy zaznaczyć, że pacjenci z pierwszej podgrupy populacji docelowej (po niepowodzeniu GEM w I linii), którzy otrzymują GEM również w II linii leczenia, w przypadku niepowodzenia tej terapii przechodzą do drugiej podgrupy populacji docelowej i dla nich nie są uwzględnione koszty kolejnej linii leczenia.

Tabela 30.
Koszt kolejnych linii leczenia w obliczeniach analizy

Podgrupa populacji docelowej	Schemat leczenia wg danych o udziałach	Koszt kolejnej linii leczenia
II linia po niepowodzeniu GEM w I linii	oparty o 5-FU oparty o GEM	uwzględniony ^a nieuwzględniony
III linia po niepowodzeniu GEM w II linii	oparty o 5-FU oparty o GEM	uwzględniony ^a uwzględniony ^a

a) zgodnie z oszacowaniami populacyjnymi, w wariancie podstawowym analizy dla 18,0% pacjentów. W wariancie E analizy (rozdz. 2.5, Tabela 4) odsetek ten wynosi 30,0%

Na potrzeby obliczeń przyjęto, że udział schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii opartej na GEM w III linii leczenia jest taki sam po niepowodzeniu terapii opartej na GEM w II linii (szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.6.1), czyli na podstawie danych z badania GOGNOSCO (Tabela 8) lub z badania Taieb 2019 (dotyczy wariantu F analizy wrażliwości, Tabela 9).

W celu uwzględnienia kosztów kolejnej linii konieczne jest także wskazanie terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia opartego o 5-FU w II lub III linii terapii. W badaniach COGNOSCO oraz Taieb 2019 przedstawione są dane o schematach leczenia po niepowodzeniu terapii opartej o 5-FU w I linii

leczenia. Ponieważ nie odnaleziono odpowiednich danych w przypadku gdy 5-FU jest stosowany w II lub III linii, to uznano że średnie udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach są zbliżone. W poniższej tabeli przedstawiono dane o udziałach schematów leczenia po niepowodzeniu terapii opartej o 5-FU na podstawie dostępnych źródeł danych.

Tabela 31.
Schematy leczenia stosowane po niepowodzeniu leczenia schematem opartym na 5-FU

Schemat	COGNOSCO		Taieb 2019	
	Dane z badania	Dane przeskalowane	Dane z badania	Dane przeskalowane
5-FU/LV	5,0%	4,95%	4,6%	4,67%
FOLFOX	17,0%	16,83%	2,0%	2,03%
FOLFIRI	8,0%	7,92%	1,7%	1,73%
FOLFIRINOX	3,0%	2,97%	0,7%	0,71%
CPE (mono)	6,0%	5,94%	0,0%	0,00%
GEM (monoterapia)	41,0%	40,59%	45,9%	46,60%
GEM + nabPTX	3,0%	2,97%	33,1%	33,60%
GEM + CIS	9,0%	8,91%		2,66%
GEM + CPE	5,0%	4,95%	10,5%	2,66%
GEM + OXA	4,0%	3,96%		2,66%
GEM + ERL	0,0%	0,00%		2,66%
Razem	101,0%	100,0%	98,5%	100,0%

W wariancie podstawowym analizy wykorzystane są odsetki uzyskane na podstawie wyników badania COGNOSCO. W ramach analizy wrażliwości, w celu zachowania spójności w zakresie wyboru źródeł danych o udziałach leków (wariant F, w którym zmienia się źródło danych o udziałach w scenariuszu istniejącym, rozdz. 2.6.1) wykorzystano odsetki uzyskane na podstawie badania Taieb 2019.

Na koszt kolejnej linii leczenia składają się: koszty leków, koszty podania oraz koszty monitorowania. Na potrzeby obliczeń, na podstawie danych o zużyciu zasobów (rozdz. 2.7) oraz opisanych dotychczas kosztów jednostkowych leków i procedur związanych z ich podaniem i monitorowaniem obliczono średni tygodniowy koszt leczenia dla każdego schematu. Szczegóły znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Koszty', w poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone koszty tygodniowe.

Tabela 32.
Koszt leków, koszt podania i koszt monitorowania schematów w kolejnej linii leczenia

Schemat	Koszt leków	Koszt podania	Koszt monitorowania
5-FU/LV	67,91 zł	742,69 zł	33,80 zł
FOLFOX	80,33 zł	742,69 zł	33,80 zł
FOLFIRI	90,63 zł	557,02 zł	33,80 zł

Schemat	Koszt leków	Koszt podania	Koszt monitorowania
FOLFIRINOX	155,55 zł	557,02 zł	33,80 zł
CPE (mono)	92,28 zł	0,00 zł	33,80 zł
GEM (mono)	58,68 zł	324,93 zł	33,80 zł
GEM + CIS	67,27 zł	292,44 zł	33,80 zł
GEM + nabPTX	1 352,46 zł	365,04 zł	101,91 zł
GEM + CPE	94,93 zł	259,95 zł	33,80 zł
GEM + OXA	75,53 zł	557,02 zł	33,80 zł
GEM + ERL	204,94 zł	324,93 zł	33,80 zł

Na podstawie powyższych kosztów oraz danych o udziałach poszczególnych schematach leczenia stosowanych w kolejnych liniach obliczany jest średni tygodniowy koszt kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii opartej o 5-FU lub opartej o GEM..

W ramach analizy wrażliwości (wariant J) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu, że odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia będzie obliczony na podstawie danych z badania NAPOLI-1, które są wykorzystane w obliczeniach analizy ekonomicznej [4]. Zgodnie z nimi w ramieniu nal-IRI + 5-FU/LV oraz 5-FU/LV, kolejną linię leczenia otrzymało odpowiednio 42% i 35% pacjentów. W ramach BIA obliczono średni odsetek na podstawie tych danych, który wynosi 38,5%.

2.8.6. Koszty opieki paliatywnej

W przypadku pacjentów po progresji choroby, którzy nie otrzymali kolejnej linii leczenia, założono, że ta grupa pacjentów odbywa jedną wizytę ambulatoryjną co dwa tygodnie, aż do momentu zgonu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [40] (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt opieki paliatywnej pacjentów

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	1 zł	75,00 zł	37,50 zł

2.8.7. Koszt opieki terminalnej

Dla wszystkich pacjentów, u których nastąpi zgon w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego. Czas prowadzenia takiej opieki przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem jako 4 tygodnie.

Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń opieki terminalnej w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w ramach świadczenia w hospicjum domowym został oszacowany na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w roku 2020. Koszt poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ oraz *Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna* [45].

Tabela 34.
Koszt opieki terminalnej - uwzględnione procedury

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,51 zł	6,10
osobdzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	54,04 zł	1,00

Wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	338,64 zł	6937740	56,2%	28	9 481,89 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	54,04 zł	5406901	43,8%	28	1 512,99 zł
Średni koszt					5 991,54 zł

Pacjentom, u których zgon nastąpił w 1, 2 lub 3 tygodniu horyzontu BIA naliczany jest koszt proporcjonalny do długości przebywania w modelu (dla pacjentów ze zgonem w pierwszym tygodniu jest to koszt 1 497,89 zł, w drugim tygodniu 2 995,77 zł a w trzecim tygodniu koszt ten wynosi 4 493,66 zł).

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: liczba zgonów (chorobowość) z powodu raka trzustki,
 - wariant B: odsetek chorych z gruczolakorakiem trzustki,
 - wariant C: odsetek chorych z nowotworem uogólnionym,
 - wariant D: odsetek chorych z nowotworem uogólnionym rozpoczynających leczenie,
 - wariant E: odsetek chorych leczonych GEM oraz w kolejnych liniach,
- parametry dotyczące udziałów:
 - wariant F: udział aktualnie stosowanych schematów leczenia,
 - wariant G: docelowe rozpowszechnienie naI-IRI + 5-FU/LV,
 - wariant H: terapie zastępowanie przez naI-IRI + 5-FU/LV,
- pozostałe parametry:
 - wariant I: powierzchnia ciała,
 - wariant J: koszt kolejnych linii leczenia (odsetek stosujących).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości przedstawiono w aneksie (Aneks A.1).

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba nowych pacjentów z populacji docelowej wynosi 780 osób w obu latach analizy. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie otrzymuje leczenia z zastosowaniem naI-IRI. W scenariuszu nowym liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie naI-IRI (w skojarzeniu z 5-FU/LV) wyniesie 289 osób w roku 2022 oraz 289 osób w roku 2023. Dane dotyczące liczby pacjentów z populacji docelowej ze względu na otrzymane leczenie znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Wyniki'.

Tabela 36.
Liczebność populacji docelowej w latach 2022-2023

Liczba pacjentów	2022	2023
Razem populacja docelowa, w tym rozpoczynający leczenie:	780	780
w II linii po niepowodzeniu GEM w I linii	721	721
w III linii po niepowodzeniu GEM w II linii	59	59

Tabela 37.
Liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie naI-IRI (w skojarzeniu z 5-FU/LV) w latach 2022-2023

Liczba pacjentów	2022	2023
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	289	289

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Onivyde® podawany jest pacjentom w formie wlewu dożylnego. Zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego preparat Onivyde® powinien być przepisywany i podawany przez fachowy personel medyczny, mający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Irynotekan nanoliposomowy musi być podawany w warunkach szpitalnych, Biorąc pod uwagę schemat dawkowania nal-IRI + 5-FU/LV oraz schematy dawkowania technologii opcjonalnych, wprowadzenie dla pacjentów nowej opcji terapeutycznej zawierającej nal-IRI nie spowoduje wzrostu obciążenia dla placówek prowadzących leczenie pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki, jakie mogłoby wynikać z konieczności dłuższych lub częstszych hospitalizacji związanych z podawaniem leków.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania preparatu Onivyde® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię zaawansowanego raka trzustki. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie zaawansowanego raka trzustki będą w stanie prowadzić również terapię preparatem Onivyde®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu preparatu Onivyde® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Onivyde® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Onivyde® w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakiem trzustki.

Tabela 45.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Onivyde® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (programu lekowego – zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia, jednakże ich skuteczność terapeutyczna może być interpretowana jako niewystarczająca.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Jak wykazano w przeprowadzonej analizie klinicznej leczenie naI-IRI + 5-FU/LV może prowadzić do uzyskania lepszych efektów zdrowotnych niż terapia za pomocą 5-FU/LV oraz FOLFOX. Tym samym rozpoczęcie refundacji produktu Onivyde może przyczynić się do wzrostu poziomu satysfakcji pacjentów z populacji docelowej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. Podsumowanie

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 780 osób zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy. W scenariuszu istniejącym założono, że żaden pacjent nie stosuje preparatu Onivyde®.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 780 osób zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących Onivyde® wynosi 289 pacjentów (37% populacji docelowej) zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

6. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Ograniczenia

- Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie kilku źródeł danych, w tym badania o charakterze ankietowym przeprowadzonego wśród lekarzy (COGNOSCO). Przekłada się to na niepewność dla oszacowanej liczby pacjentów z populacji docelowej, która w praktyce klinicznej może być wyższa lub niższa. Jak wskazują wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości zmiana wartości parametrów populacyjnych wpływa na oszacowane wydatki inkrementalne.
- Odnaleziono tylko jedno badanie (Kieler 2020 [12]) na podstawie którego możliwe było oszacowanie przewidywanych udziałów nal-IRI + 5-FU/LV w populacji docelowej w scenariuszu nowym. Jak wskazują wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przyjęcie wyższych lub niższych udziałów ocenianej interwencji wpływa na oszacowane wydatki inkrementalne.
- Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji oraz schematów 5-FU/LV i FOLFOX przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej [4]. Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy. Dla pozostałych schematów dane w tym zakresie przyjęto na podstawie arbitralnych założeń (częściowo popartych danymi z odnalezionych w trakcie prac nad analizą źródłami danych), co również stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

8. Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla irynotekanu liposomowego (Onivide®) w leczeniu uogólnionego gruczolakoraka trzustki w populacji docelowej, która jest definiowana poprzez treść uzgodnionego z MZ programu lekowego. Kluczowymi zmiennymi wpływającymi na końcowe wyniki analizy są wielkość populacji docelowej oraz przewidywane rozpowszechnienie schematu naI-IRI + 5-FU/LV (na co wskazują m.in. wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości).

Oszacowanie liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej jest mocną stroną niniejszej analizy, ze względu na przeanalizowanie odpowiednich danych z możliwie najszerszych dostępnych źródeł danych. Finalnie najważniejszym źródłem danych, które zostało wykorzystane w obliczeniach jest otrzymane od Zamawiającego badanie ankietowe COGNOSCO przeprowadzone wśród polskich lekarzy zajmujących się leczeniem chorych z analizowaną jednostką chorobową. Pomimo dostępności dla autorów niniejszej analizy krajowego źródła danych pozwalającego na przeprowadzenie obliczeń, zdecydowano się na przeprowadzenie przeszukania, w ramach którego odnaleziono liczne dane epidemiologiczne z zagranicznych badań i rejestrów, które również zostały wykorzystane w oszacowaniach, np. w ramach analiz wrażliwości. Raz jeszcze warto podkreślić, że punktem wyjścia w oszacowaniach populacyjnych jest wyjście od liczby zgonów z powodu raka trzustki. Takie podejście zapewnia, o ile liczba raportowanych zgonów w bazie KRN nie jest niedoszacowana, że w pierwszym kroku oszacowań uwzględnieni są wszyscy chorzy z rakiem trzustki i nie występuje niedoszacowanie liczby chorych, która stanowi punkt wyjścia w dalszych obliczeniach.

Ograniczeniem analizy jest ograniczona ilość danych pozwalających na wskazanie docelowych udziałów ocenianej interwencji. W ramach prac nad analizą odnaleziono tylko jedno badanie, na podstawie którego udało się wskazać przewidywane rozpowszechnienie naI-IRI + 5-FU/LV. Z drugiej strony, zastosowane podejście dla oszacowanego docelowego 37,0% rozpowszechnienia można traktować jako konserwatywne, co wynika np. z tego że przyjęto jego osiągnięcie już od początku refundacji. Pomimo że założenie to wydaje się zasadne, to jednak z różnych przyczyn, np. administracyjnych w początkowym okresie funkcjonowania programu lekowego docelowe rozpowszechnienie może być niższe, co przełoży się na niższe wydatki płatnika publicznego niż wskazują wyniki analizy.

Na potrzeby analizy konieczne było określenie danych dotyczących skuteczności wszystkich stosowanych w populacji docelowej schematów leczenia. Przyjęte założone dane mają charakter uproszczony. Jednakże ze względu na niewielkie koszty schematów stosowanych obecnie w ramach chemioterapii ewentualne zaniżenie lub zawyżenie wartości tych parametrów nie będzie wpływać

istotnie na wyniki analizy. Trzeba w tym miejscu podkreślić, że naI-IRI stosowany w skojarzeniu 5-FU/LV jest pierwszą technologią o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej analizy.

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]

9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Irynotekan liposomowy (Onivyde® Pegylated Liposomal) w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki. HTA Consulting 2021.
2. (2021) Projekt programu lekowego.
3. ██████████ Analiza kliniczna. Irynotekan liposomowy (Onivyde® Pegylated Liposomal) w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki. HTA Consulting 2021.
4. ██████████ (2021) Analiza ekonomiczna. Irynotekan liposomowy (Onivyde® Pegylated Liposomal) w leczeniu uogólnionego gruczolaka trzustki. HTA Consulting.
5. ██████████
6. 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).
7. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (1.3.2021).
8. Barbara Więckowska (red.). *Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia*. 2015.
9. Rejestr Nowotworów Republiki Czeskiej. Dostęp: <https://www.svod.cz/>.
10. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (7.1.2021).
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (13.1.2021).
12. Kieler M, Unseld M, Bianconi D, Schindl M, Kornek GV, Scheithauer W, Prager GW. (2020) Impact of New Chemotherapy Regimens on the Treatment Landscape and Survival of Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer Patients. *JCM* 9(3):648.
13. (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>.
14. Taieb J, Prager GW, Melisi D, Westphalen CB, D'Esquermes N, Ferreras A, Carrato A, Macarulla T. (2020) First-line and second-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma in routine clinical practice across Europe: a retrospective, observational chart review study. *ESMO Open* 5(1):.
15. IKAR pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (23.4.2021).
16. ChPL Abraxane (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pl.pdf.
17. ChPL Erivedge (wismodegib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_pl.pdf.
18. Zaniboni A, Aitini E, Barni S, Ferrari D, Cascinu S, Catalano V, Valmadre G, Ferrara D, Veltri E, Codignola C, Labianca R. (2012) FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 69(6):1641–1645.
19. Zalecenia PTOK: Nowotwory układu pokarmowego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (12.2.2021).
20. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, Chen Y-M, Szatrowski TP, Cox JV, Schulz JJ. (2002) Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20(1):160–164.
21. Serwis onkologiczny dla pacjentów i lekarzy. Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_npp_raktrzustki2.php#menu823 (12.2.2021).
22. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, Alberts S, O'Dwyer P, Haller D, Catalano P, Cella D, Benson AB. (2009) Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 27(23):3778–3785.
23. Foschini F, Formisano L, Marciano R, Mozzillo E, Carratù A, Napolitano F, Santaniello A, De Placido P, Cascetta P, Servetto A, Bianco R. (2019) FOLFIRINOX after first-line gemcitabine-based chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: a mono-institutional experience. *Annals of Oncology* 30:iv52–iv53.

24. Yildirim S, Erdoğan AP, Karateke M, Yılmaz C, Özveren A, Bulut G, Ekinci F, Almuradova E. (2021) Metastatic Pancreatic Cancer Second-Line Treatment Options: Is the Difference Only in Cost? *J Gastrointest Canc.*
25. Petrelli F, Inno A, Ghidini A, Rimassa L, Tomasello G, Labianca R, Barni S. (2017) Second line with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for gemcitabine-pretreated pancreatic cancer: A systematic review. *European Journal of Cancer* 81:174–182.
26. Citterio C, Baccini M, Orlandi E, Di Nunzio C, Cavanna L. (2018) Second-line chemotherapy for the treatment of metastatic pancreatic cancer after first-line gemcitabine-based chemotherapy: a network meta-analysis. *Oncotarget* 9(51):29801–29809.
27. Paluri RaviK, Kasi A, Young C, Posey JA. (2020) Second-Line Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 18(2):.
28. Lazzaro C, Barone C, Caprioni F, Cascinu S, Falcone A, Maiello E, Milella M, Pinto C, Reni M, Tortora G. (2018) An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) + gemcitabine vs gemcitabine alone for metastatic pancreatic cancer patients: the APICE study. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 18(4):435–446.
29. Goldstein DA, Krishna K, Flowers CR, El-Rayes BF, Bekaii-Saab T, Noonan AM. (2016) Cost description of chemotherapy regimens for the treatment of metastatic pancreas cancer. *Med Oncol* 33(5):48.
30. Gharaibeh M, McBride A, Alberts DS, Slack M, Erstad B, Alsaid N, Bootman JL, Abraham I. (2018) Economic Evaluation for USA of Systemic Chemotherapies as First-Line Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer. *PharmacoEconomics* 36(10):1273–1284.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniaowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r>.
32. (2020) Opinia 113/2020 z dnia 18 września 2020 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Abraxane (nab-paklitaksel), we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: CD25) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/196/REK/2020_09_18_Opinia_RDTL_nr_113_2020_Abraxane_czarna_BIP.pdf.
33. AZP 2411.29.2020 MK Zakup wraz z dostawą leków onkologicznych, leków ogólnych, produktów do stosowania przez zabiegami diagnostycznymi, płynów do płukania jamy ustnej, wyrobu medycznego - Heparinum dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/327379> (22.2.2021).
34. ZP-20-029UN DOSTAWA LEKÓW 13; Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/331328> (22.2.2021).
35. Szp/FZ-14/2020 DOSTAWA LEKÓW STOSOWANYCH W CHEMIOTERAPII; Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/335551> (22.2.2021).
36. ZPZ-20/05/20 Przetarg nieograniczony na dostawę produktów leczniczych. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji Z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/353100> (22.2.2021).
37. Z/38/PN/20 Przetarg nieograniczony o wartości szacunkowej powyżej równowartości kwoty 214 000 euro na dostawę leków stosowanych w programach terapeutycznych - znak sprawy: Z/38/PN/20. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/355753> (22.2.2021).
38. Zarządzenie Nr 162/2020/DGL - tekst ujednoczony z dnia 1 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy leków. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednoczony,7287.html> (24.3.2021).
39. Zarządzenie Nr 180/2019/DGL z dnia 16 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl-tekst-ujednoczony,7327.html> (24.3.2021).
40. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ - w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html> (22.2.2021).
41. Ługowska Iwona, Wysoki Piotr, Barszcz Elżbieta. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
42. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013-2020. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/> (1.3.2021).
43. Statystyki JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (1.3.2021).

44. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252020dsoz,7136.html> (22.2.2021).
45. Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (24.3.2021).
46. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (15.2.2021).
47. Baza SEER. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statistics/>.
48. Cancer Research UK. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/>.
49. National Cancer Registry Ireland - Cancer of the pancreas. Dostęp: <https://www.ncri.ie/>.
50. Robert Koch Institute Registry. Dostęp: https://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Cancer_Registry/cancer_registry_node.html.
51. (2020) Kvalitetregister för tumörer i pankreas och periampullärt. Årsrapport 2019. Regionala cancercentrum Dostęp: <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/bukspottkörtel/kvalitetsregister/pankreascancerarsrapport2019.pdf>.
52. Smyth EN, Bapat B, Ball DE, Andre T, Kaye JA. (2015) Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Outcomes in France and the United Kingdom Between 2009 and 2012: A Retrospective Study. *Clinical Therapeutics* 37(6):.
53. Hegewisch-Becker S, Aldaoud A, Wolf T, Krammer-Steiner B, Linde H, Scheiner-Sparna R, Hamm D, Jänicke M, Marschner N. (2019) Results from the prospective German TPK clinical cohort study: Treatment algorithms and survival of 1,174 patients with locally advanced, inoperable, or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *International Journal of Cancer* (144):981–990.
54. Doleh Y, Lal LS, Blauer-Petersen C, Antico G, Pishvaian M. (2020) Treatment patterns and outcomes in pancreatic cancer: Retrospective claims analysis. *Cancer Medicine* 9:3463–3476.
55. Malangone-Monaco E, Doleh Y, Cole A, Noxon V, Antico G, Pishvaian MJ. (2020) The economic burden of metastatic pancreatic cancer. *Elsevier. Pancreatology* 20(7):1434–1441.
56. Body A, Wong R, Shapiro J, Jalali A, McLachlan S-A, Ananda S, Lipton L, Cooray P, Gibbs P, Lee B, Lee M. (2020) Use and outcomes of chemotherapy for metastatic pancreatic cancer in Australia. *Internal Medicine Journal*.
57. Abrams TA, Meyer G, Meyerhardt JA, Wolpin BM, Schrag D, Fuchs CS. (2017) Patterns of Chemotherapy Use in a U.S.-Based Cohort of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *The oncologist* 22(8):925–933.
58. Tsang ES, Wong H-L, Wang Y, Renouf DJ, Cheung WY, Lim HJ, Gill S, Loree JM, Kennecke HF. (2019) Outcomes and Characteristics of Patients Receiving Second-line Therapy for Advanced Pancreatic Cancer. *American journal of clinical oncology* 42(2):196–201.
59. Foschini F, Napolitano F, Servetto A, Marciano R, Mozzillo E, Carratù AC, Santaniello A, De Placido P, Cascetta P, Butturini G, Frigerio I, Regi P, Silvestris N, Delcuratolo S, Vasile E, i in. (2020) FOLFIRINOX after first-line gemcitabine-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer: a retrospective comparison with FOLFOX and FOLFIRI schedules. *Ther Adv Med Oncol* 12:.
60. Pointet A-L, Tougeron D, Pernet S, Pozet A, Béchade D, Trouilloud I, Lourenço N, Hautefeuille V, Locher C, Williet N, Desrame J, Artru P, Soularue E, Le Roy B, Taieb J. (2020) Three fluoropyrimidine-based regimens in routine clinical practice after nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: An AGEO multicenter study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 44:.
61. Franco F, Camara JC, Martín-Valadés JI, López-Alfonso A, Marrupe D, Gutiérrez-Abad D, Martínez-Amores B, León A, Juez I, Pérez M, Royuela A, Ruiz-Casado A. (2020) Clinical outcomes of FOLFIRINOX and gemcitabine–nab paclitaxel for metastatic pancreatic cancer in the real world setting. *Clinical and Translational Oncology* 23(4):812–819.
62. Vient A, Beinse G, Louvet C, Mestier L de, Meurisse A, Fein F, Heyd B, Cleau D, Engremont C d', Dupont-Gossart A-C, Lakkis Z, Tournigand C, Bouché O, Rousseau B, Neuzillet C, i in. (2017) Overall Survival Prediction and Usefulness of Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 109(10):.
63. Braiteh F, Patel MB, Parisi M, Ni Q, Park S, Faria C. (2017) Comparative effectiveness and resource utilization of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs FOLFIRINOX or gemcitabine for the first-line treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma in a US community setting. *Cancer Management and Research* (9):141–148.
64. Kim S, Signorovitch J, Yang H, Patterson-Lomba O, Xiang C, Ung B, Parisi M, Marshall J. (2018) Comparative Effectiveness of nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine vs FOLFIRINOX in Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Nationwide Chart Review in the United States. *Advances in Therapy* 35:.

65. Williet N, Saint A, Pointet A-L, Tougeron D, Pernot S, Pozet A, Béchade D, Trouilloud I, Lourenço N, Hautefeuille V, Locher C, Desrame J, Artru P, Bidault A, Le Roy B, i in. (2019) Folfirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel as first-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer: a comparative propensity score study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 12:.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Najważniejsze leki stosowane w leczeniu gruczolakoraka trzustki w ramach chemioterapii	10
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2021 roku	13
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku	13
Tabela 4.	Wartości parametrów populacyjnych wykorzystane w analizie	24
Tabela 5.	Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy	25
Tabela 6.	Liczebność populacji docelowej – analiza wrażliwości	25
Tabela 7.	Schematy terapeutyczne stosowane w II linii leczenia uogólnionego gruczolakoraka trzustki w scenariuszu istniejącym - dane z badania COGNOSCO	27
Tabela 8.	Schematy terapeutyczne stosowane w III linii leczenia uogólnionego gruczolakoraka trzustki w scenariuszu istniejącym dane z badania COGNOSCO	27
Tabela 9.	Schematy terapeutyczne stosowane w II linii leczenia uogólnionego gruczolakoraka trzustki w scenariuszu istniejącym - dane z badania Taieb 2019	28
Tabela 10.	Oszacowanie rozpowszechnienia nal-IRI + 5-FU/LV na podstawie danych z badania Kieler 2020	30
Tabela 11.	Liczba pacjentów otrzymująca daną substancję czynną w ramach programu lekowego	31
Tabela 12.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z populacji docelowej	32
Tabela 13.	Schemat dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia	33
Tabela 14.	RDI dla leków w poszczególnych schematach leczenia	34
Tabela 15.	Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV oraz FOLFOX	36
Tabela 16.	Tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla nal-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV oraz FOLFOX	37
Tabela 17.	Koszt preparatu Onivide® pegylated liposomal	38
Tabela 18.	Koszt substancji czynnych na podstawie danych DGL NFZ	39
Tabela 19.	Ceny substancji nab-paklitaksel w odnalezionych przetargach	40
Tabela 20.	Diagnostyka w programie lekowym „Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki”	41
Tabela 21.	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	41
Tabela 22.	Koszt monitorowania pacjentów, którzy nie uzyskali progresji i bez leczenia	41
Tabela 23.	Koszty podania substancji	42
Tabela 24.	Jednorazowy koszt podania dla każdego schematu	42
Tabela 25.	Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013 – 2020	43
Tabela 26.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012	44
Tabela 27.	Koszt leczenia niedokrwistości na podstawie statystyk JGP NFZ	44
Tabela 28.	Koszt leczenia zmęczenia	44
Tabela 29.	Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie	45
Tabela 30.	Koszt kolejnych linii leczenia w obliczeniach analizy	45
Tabela 31.	Schematy leczenia stosowane po niepowodzeniu leczenia schematem opartym na 5-FU	46
Tabela 32.	Koszt leków, koszt podania i koszt monitorowania schematów w kolejnej linii leczenia	46
Tabela 33.	Koszt opieki paliatywnej pacjentów	47
Tabela 34.	Koszt opieki terminalnej - uwzględnione procedury	48
Tabela 35.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	48
Tabela 36.	Liczebność populacji docelowej w latach 2022-2023	50

Tabela 37. Liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie na-IRI (w skojarzeniu z 5-FU/LV) w latach 2022-2023.....	50
Tabela 38. Wydatki na leczenie pacjentów z populacji docelowej – analiza podstawowa, scenariusz istniejący [mln zł].....	51
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 43. Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	54
Tabela 44. Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki na leczenie pacjentów z populacji docelowej [mln zł].....	54
Tabela 45. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Onivyde® ze środków publicznych	55
Tabela 46. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	70
Tabela 47. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	72
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 50. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie Medline	76
Tabela 51. Liczba zgonów na raka trzustki na podstawie danych KRN	77
Tabela 52. Prognozowana liczba zgonów (zachorowań) z powodu raka trzustki - obliczenia na podstawie danych KRN.....	78
Tabela 53. Zaawansowanie gruczolakoraka trzustki w momencie diagnozy - dane COGNOSCO	79
Tabela 54. Progresja do postaci uogólnionej gruczolakoraka trzustki - dane COGNOSCO.....	80
Tabela 55. Roczna liczba / odsetek pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki, u których wprowadzane jest dane podstępowanie terapeutyczne na podstawie COGNOSCO.....	81
Tabela 56. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych KRN (zgony) oraz wyników badania COGNOSCO	82
Tabela 57. Populacja docelowa na podstawie badania COGNOSCO - podsumowanie	82
Tabela 58. Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem trzustki wśród pacjentów z rakiem trzustki - dane z bazy SEER.....	83
Tabela 59. Uogólniony rak trzustki w momencie diagnozy- dane z rejestrów nowotworów.....	83
Tabela 60. Uogólniony rak trzustki w momencie zgonu- dane z rejestrów nowotworów	84
Tabela 61. Pacjenci z zaawansowanym (gruczolako)rakiem trzustki rozpoczynający leczenie - dane z badań zagranicznych	85
Tabela 62. Pacjenci stosujący schematy oparte na GEM w I linii leczenia - dane z badań zagranicznych	86
Tabela 63. Pacjenci z zaawansowanym (gruczolako)rakiem trzustki rozpoczynający leczenie II linii - dane z badań zagranicznych.....	86
Tabela 64. Pacjenci stosujący schematy oparte na GEM w II linii leczenia - dane z badań zagranicznych	87
Tabela 65. Pacjenci z zaawansowanym (gruczolako)rakiem trzustki rozpoczynający leczenie III linii - dane z badań zagranicznych.....	88
Tabela 66. Porównanie danych populacyjnych z odnalezionych źródeł danych (COGNOSCO vs dane z odnalezionych badań)	89
Tabela 67. Parametry skuteczności dla terapii na-IRI + 5-FU/LV - dane z analizy ekonomicznej	90
Tabela 68. Parametry skuteczności dla terapii 5-FU/LV - dane z analizy ekonomicznej.....	91
Tabela 69. Parametry skuteczności dla terapii FOLFOX - dane z analizy ekonomicznej.....	93

10.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Aktualna praktyka kliniczna w II linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki po niepowodzeniu GEM w I linii (dane COGNOSCO 2019).....	12
Rysunek 2. Aktualna praktyka kliniczna w III linii leczenia uogólnionego gruczolaka trzustki po niepowodzeniu GEM w II linii (dane COGNOSCO 2019).....	12
Rysunek 3. Oszacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana na podstawie COGNOSCO	15
Rysunek 4. Schemat wyznaczenia liczby leczonych pacjentów.....	23
Rysunek 5. Oszacowanie liczby (i odsetka) pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki na podstawie badania COGNOSCO	79
Rysunek 6. Roczna liczba / odsetek pacjentów z uogólnionym gruczolakiem trzustki, u których wprowadzane jest dane podstępowanie terapeutyczne na podstawie COGNOSCO.....	81

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 46.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.3.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3.2
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.5
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 3
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.4
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki na leczenie pacjentów z populacji docelowej, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 47.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2022	2023	
Parametry populacyjne (liczebność populacji docelowej)				
Liczba nowych zachorowań (liczba zgonów) na raka trzustki	Wariant A0	4 861	4 861	Rozdział 2.5
	Wariant A1	5 431	5 509	
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem trzustki	Wariant B0	91,9%		Rozdział 2.5
	Wariant B1	86,6%		
Odsetek pacjentów z uogólnionym nowotworem	Wariant C0	86,6%		Rozdział 2.5
	Wariant C1	74,9%		
Odsetek pacjentów leczonych w I linii	Wariant D0	78,0%		Rozdział 2.5
	Wariant D1	96,5%		
Odsetki charakteryzujące przebieg leczenia	Wariant E0	Badanie COGNOSCO		Rozdział 2.5
	Wariant E1	Dane z badań zagranicznych, założenia		
Udziały schematów leczenia				
Udziały schematów w scenariuszu istniejącym	Wariant F0	Badanie COGNOSCO		Rozdział 2.6
	Wariant F1	Badanie Taieb 2019, założenia		
Udział na-IRI + 5-FU/LV w scenariuszu nowym	Wariant G0	37,0%	37,0%	Rozdział 2.6
	Wariant G1	16,1%	37,0%	
	Wariant G2	50,0%	50,0%	
Terapie zastępowane przez na-IRI + 5-FU/LV	Wariant H0	Tylko oparte o 5-FU		Rozdział 2.6
	Wariant H1	Wszystkie		

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [7]

Krajowy Rejestr Nowotworów stanowi centralną bazę zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce. W oparciu o dane KRN z lat 1999-2017 dokonano prognozy liczby nowych zachorowań oraz zgonów na nowotwór złośliwy trzustki (ICD-10: C45) w kolejnych latach, aż do roku 2024. Finalnie, zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 1.5) do obliczeń wykorzystano dane dotyczące śmiertelności.

Badanie COGNOSCO [5]

Badanie COGNOSCO (edycja 2019) zostało zrealizowane w okresie październik/listopad 2019 roku. W celu zebrania danych przeprowadzono bezpośrednie wywiady z 30 lekarzami z 29 ośrodków, którzy prowadzą leczenie systemowe gruczolakoraka trzustki oraz przeanalizowano dane ze 111 dzienniczków retrospektywnych pacjentów, które uzupełniane były przez lekarzy i zawierały całą historię leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki. Na podstawie wyników zebranych wywiadów dokonano m.in. oszacowania potencjalnej liczby pacjentów, którzy mogliby zostać objęci leczeniem z wykorzystaniem preparatu Onivide®.

Publikacja Więckowska 2015 [8]

Odnaleziona publikacja stanowi szczegółowe opracowanie w obszarze nowotworów złośliwych, łączące wykorzystanie danych rejestrowych (KRN) z danymi płatnika publicznego (NFZ). Praca ta jest jednym z trzech tomów przygotowanych przez zespół ekspertów pracujących w ramach projektu „Poprawa jakości zarządzania w ochronie zdrowia poprzez wsparcie procesu tworzenia regionalnych map potrzeb zdrowotnych (MPZ)...”. Przedstawione dane obejmują lata 2010-2012. W niniejszej analizie wykorzystano przedstawione w publikacji dane dotyczące zaawansowania raka trzustki w momencie zdiagnozowania choroby.

Badania epidemiologiczne i obserwacyjne

W celu wyszukania doniesień naukowych pozwalających wyznaczyć liczebność populacji docelowej dokonano przeszukania zasobów sieci Internet, w tym poszukiwano danych na stronach zagranicznych rejestrów nowotworowych. Przeszukano także bazę danych medycznych Medline (przez PubMed [46]) za pomocą skonstruowanej strategii wyszukiwania przedstawionej poniżej.

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie Medline

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(((((Neoplasm or Neoplasms or Cancer or Cancers or Tumor or Tumors or Tumour or tumours or Adenocarcinoma or Adenocarcinomas or carcinoma))) AND ((Pancreatic or Pancreas)))) OR pancreatic ductal adenocarcinoma) OR PDAC	148 399
#2	((first OR second or third) AND line) OR ((1 OR 2 OR 3) AND line) OR ((I OR II OR III) AND line) OR ((1st OR 2nd OR 3rd) AND line)	366 257
#3	(IV AND (stage OR degree OR level)) OR metastatic OR Metastasis OR Metastases	1 531 929
#4	(gemcitabine OR gemcitabine-based)	17 619
#5	(epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database)	5 107 590
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	308
Data przeszukania: 23.12.2020		

W ramach przeszukania bazy Medline odnaleziono 308 publikacji, na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 52 publikacje, które poddano szczegółowej analizie. Wyniki badań opisanych w ramach odnalezionych publikacji, które uznano za przydatne, opisano w kolejnym rozdziale.

Żadne z odnalezionych badań / źródeł danych nie zostało przeprowadzone w warunkach polskich.

A.2.2. Analiza danych

Dane zebrane na podstawie bazy KRN pozwoliły na określenie liczby nowych chorych z rakiem trzustki w kolejnych latach i jest to jedyne źródło danych jakie wykorzystano do wskazania przewidywanej liczby nowych chorych. Wartości dla pozostałych parametrów wykorzystanych w kolejnych krokach oszacowania liczebności populacji docelowej pochodzą z dwóch rodzajów źródeł danych: badania COGNOSCO (dane z badania pozwalają na oszacowanie wielkości całej populacji docelowej) lub na podstawie danych z rejestrów onkologicznych lub badań zagranicznych odnalezionych w ramach opisanego powyżej przeszukania.

W rozdziale A.2.2.1 przedstawione zostały dane z bazy KRN oraz obliczenia na podstawie których wyznaczono prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach. W rozdziale A.2.2.2 przedstawiono dane z badania COGNOSCO, natomiast w rozdz. A.2.2.3 dane z badań zagranicznych.

A.2.2.1 Liczba pacjentów z rakiem trzustki

Ze względu na specyfikę analizowanej jednostki chorobowej (niekorzystne rokowania w zakresie przeżycia), zgodnie z przyjętą i opisaną wcześniej metodyką (rozdz. 1.5 i 2.5) punktem wyjścia do oszacowania populacji docelowej jest roczna liczba zgonów z powodu raka trzustki, która może być utożsamiona z liczbą nowych chorych. Do oszacowania tej liczby pacjentów w danym roku skorzystano z bazy danych KRN [7], w której obecnie dostępne są dane za lata 1999–2018. Dane dotyczące liczby zgonów z powodu raka trzustki (rozpoznanie ICD-10: *C25 Nowotwór złośliwy trzustki*) w latach 1999–2018 przedstawia poniższa tabela.

Tabela 51.
Liczba zgonów na raka trzustki na podstawie danych KRN

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
1999	1 781	1 743	3 524
2000	1 917	1 847	3 764
2001	1 872	1 848	3 720
2002	1 939	1 870	3 809
2003	2 016	2 001	4 017
2004	2 001	1 922	3 923
2005	2 090	1 982	4 072
2006	2 079	2 122	4 201
2007	2 174	2 202	4 376
2008	2 253	2 269	4 522
2009	2 350	2 197	4 547
2010	2 280	2 250	4 530
2011	2 238	2 210	4 448
2012	2 375	2 397	4 772

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
2013	2 375	2 355	4 730
2014	2 464	2 519	4 983
2015	2 469	2 440	4 909
2016	2 396	2 512	4 908
2017	2 409	2 455	4 864
2018	2 478	2 526	5 004

Analizując powyższe dane zauważono, że od roku 2012 łączna roczna liczba zgonów z powodu raka trzustki utrzymuje się na podobnym poziomie (przed tym rokiem widoczny był trend rosnący). W związku z tym przyjęto, że w kolejnych latach (2019–2023) liczba zgonów będzie wartością stałą w i została oszacowana jako średnia wartość z lat 2012–2018. W wariantcie alternatywnym, będącym jednocześnie prognozą maksymalną, przewidywaną liczbę zgonów obliczono metodą regresji liniowej na podstawie danych KRN z lat 1999–2018.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 52.

Prognozowana liczba zgonów (zachorowań) z powodu raka trzustki - obliczenia na podstawie danych KRN

Wariant	Wartość		Źródło
	2022	2023	
Analiza podstawowa	4 881	4 881	dane KRN, stała
Wariant maksymalny	5 431	5 509	dane KRN, trend liniowy

A.2.2.2 Badanie COGNOSCO

W badaniu COGNOSCO przedstawiono dane, które pozwoliły wyznaczyć liczebność populacji docelowej.

Gruczolakorak trzustki

Autorzy badania, w celu oszacowania potencjału populacyjnego dla Onivide® w pierwszym kroku na podstawie danych KRN o zapadalności dla rozpoznania ICD-10: nowotwór trzustki (C.25), przyjęli że liczba nowych zachorowań wynosi 3 486 przypadków rocznie. Następnie na podstawie danych KRN i danych z wywiadów z lekarzami oszacowano odsetek i liczbę rozpoznań gruczolaka trzustki i otrzymano, że gruczolakorak trzustki stanowi 91,9% wśród rozpoznań raka trzustki (3 205 rozpoznań).

W dalszych obliczeniach BIA wykorzystano odsetek 91,9%. Należy pamiętać, że liczba nowych rozpoznań w niniejszej analizie jest szacowana na podstawie danych o liczbie zgonów i jest wyższa niż przyjęto na potrzeby badania COGNOSCO.

Uogólniony gruczolakorak trzustki

Na podstawie danych z wywiadów z lekarzami wskazano odsetek i liczby pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z poziomem zaawansowania choroby w momencie diagnozy (wyróżniono cztery typy zaawansowania choroby, w tym postać uogólnioną) oraz odsetki pacjentów, u których wystąpi progresja do postaci uogólnionej z niższych stadiów.

Na podstawie danych COGNOSCO ekstrapolowano, że pierwotnie uogólniony gruczolakorak trzustki występuje rocznie u 1 335 chorych w momencie diagnozy nowotworu (42% zachorowań). Progresja do postaci wtórnie uogólnionej występuje u kolejnych 1 441 chorych. Na liczbę pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki składają się chorzy z wtórnie oraz pierwotnie uogólnionym rakiem trzustki, łącznie 2 776 pacjentów. Oznacza to, że spośród wszystkich nowozdiagnozowanych przypadków gruczolaka trzustki postać uogólniona choroba wystąpi u 86,6% chorych - odsetek ten został on wykorzystany w dalszych obliczeniach BIA.

Podsumowanie wyników badania COGNOSCO przedstawiono poniżej w formie graficznej i tabelarycznej.

Rysunek 5.
Oszacowanie liczby (i odsetka) pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki na podstawie badania COGNOSCO

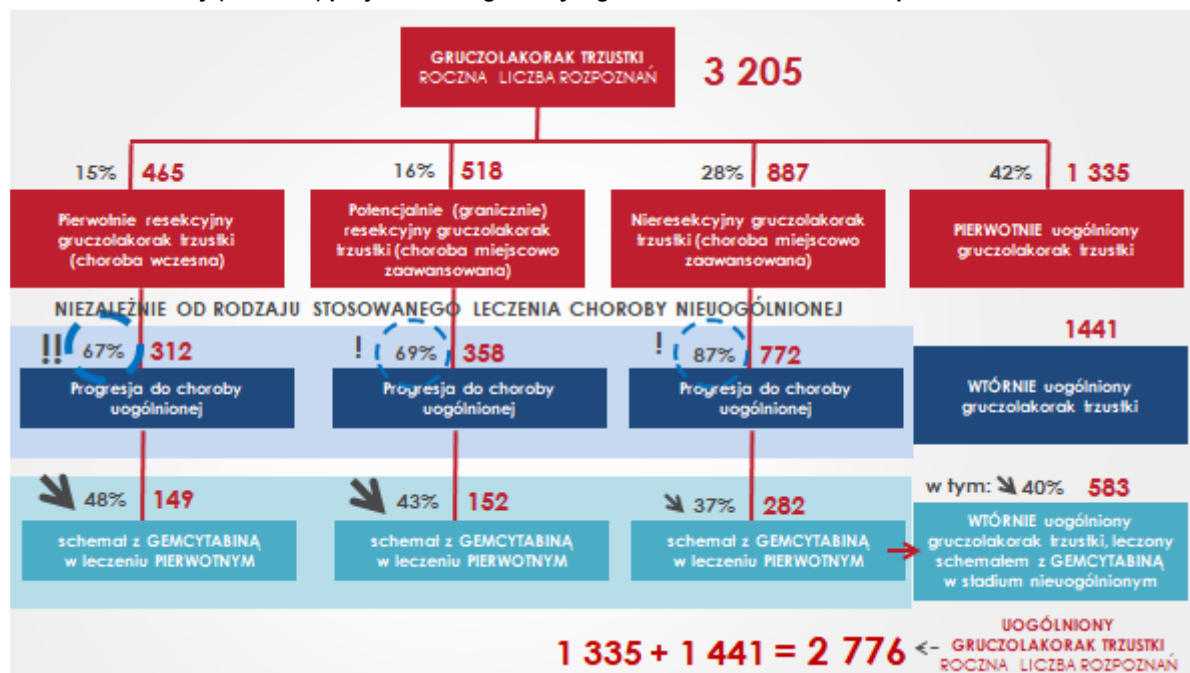


Tabela 53.
Zaawansowanie gruczolaka trzustki w momencie diagnozy - dane COGNOSCO

Zaawansowanie choroby w momencie diagnozy	Odsetek	Liczba rozpoznań
Pierwotnie resekcyjny gruczolakorak trzustki	15%	465
Potencjalnie (granicznie) resekcyjny gruczolakorak trzustki	16%	518
Nieresekcyjny (miejscowo zaawansowany) gruczolakorak trzustki	28%	887

Zaawansowanie choroby w momencie diagnozy	Odsetek	Liczba rozpoznań
Pierwotnie uogólniony gruczolak trzustki	42%	1 335

Tabela 54.
Progresja do postaci uogólnionej gruczolaka trzustki - dane COGNOSCO

Zaawansowanie choroby w momencie diagnozy	Odsetek pacjentów z progresją do postaci uogólnionej	Liczba pacjentów z progresją do postaci uogólnionej
Pierwotnie resekcyjny gruczolak trzustki	67%	312
Potencjalnie (granicznie) resekcyjny gruczolak trzustki	69%	358
Nieresekcyjny (miejscowo zaawansowany) gruczolak trzustki	87%	772
Dowolne stadium nieuogólnione	-	1 441 ^a

a) różnica między wartością a sumą wartości z wierszy wyżej wynika z zaokrągleń

Stosowane leczenie

Zgodnie z wynikami badania, przy 2 776 nowych rozpoznaniach uogólnionego gruczolaka trzustki rocznie leczenie pierwszej linii rozpoczyna 2 165 pacjentów (78,0%).

Wśród leczonych w pierwszej linii 1 177 pacjentów jest leczonych schematem opartym o gemcytabinę, (54,4% rozpoczętych terapii). Leczenie w drugiej linii po niepowodzeniu schematu z gemcytabiną otrzymuje kolejnych 671 chorych (57,0% spośród leczonych GEM w pierwszej linii), z czego 515 kwalifikowałyby się do leczenia preparatem Onivyde® (76,8% spośród rozpoczynających drugą linię leczenia) na podstawie stanu sprawności ocenionego w skali ECOG.

Wśród leczonych w pierwszej linii 988 pacjentów jest leczona schematem nie zawierającym gemcytabiny (45,6% rozpoczętych terapii). Leczenie drugiej linii otrzymuje kolejnych 563 chorych (57,0% spośród leczonych w pierwszej linii), w tym leczenie schematem opartym o gemcytabinę otrzyma 345 pacjentów (61,3% spośród leczonych w drugiej linii). Leczenie w trzeciej linii po niepowodzeniu schematu z gemcytabiną otrzymują kolejne 62 osoby (18% spośród leczonych GEM w drugiej linii), z czego 42 kwalifikowałyby się do leczenia preparatem Onivyde® (67,7% spośród rozpoczynających trzecią linię leczenia) na podstawie stanu sprawności ocenionego w skali ECOG.

Podsumowanie wyników badania COGNOSCO przedstawiono poniżej w formie graficznej i tabelarycznej.

Rysunek 6.

Roczna liczba / odsetek pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki, u których wprowadzane jest dane podstępowanie terapeutyczne na podstawie COGNOSCO

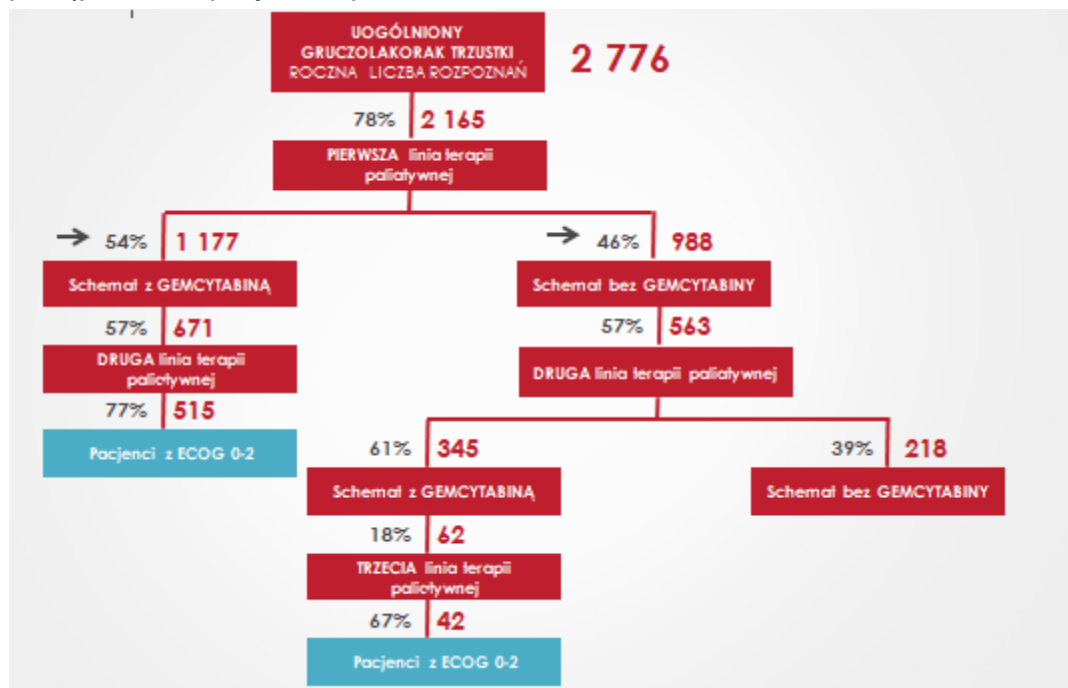


Tabela 55.

Roczna liczba / odsetek pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki, u których wprowadzane jest dane podstępowanie terapeutyczne na podstawie COGNOSCO

Parametr	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
Pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia gemcytabiną		
Pacjenci leczeni GEM w I linii	1 177	54,4%
Pacjenci rozpoczynający II linię leczenia	671	57,0%
w tym kwalifikujący się do leczenia Onivide	515	76,8%
Pacjenci po niepowodzeniu II linii leczenia gemcytabiną		
Pacjenci nie leczeni GEM w I linii	988	45,6%
Pacjenci rozpoczynający II linię leczenia	563	57,0%
Pacjenci leczeni GEM w II linii	345	61,3%
Pacjenci rozpoczynający III linię leczenia	62	18,0%
w tym kwalifikujący się do leczenia Onivide	42	67,7%

Podsumowanie

Na podstawie danych o liczbie nowych zachorowań na raka trzustki obliczonej na potrzeby niniejszej analizy (oszacowanie na podstawie liczby zgonów, Tabela 52) oraz przedstawionych powyżej odsetków uzyskanych na podstawie danych z badania COGNOSCO oszacowano roczną liczbę nowych pacjentów z populacji docelowej analizy. Wyniki oszacowań na lata 2022-2023 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych KRN (zgony) oraz wyników badania COGNOSCO

Parametr	Odsetek	2022	2023
Nowe zachorowania (zgony) - rak trzustki	-	4 881	4 881
Liczba chorych z gruczolakorakiem trzustki	91,9%	4 488	4 488
Liczba chorych z nowotworem uogólnionym	86,6%	3 889	3 889
Pacjenci leczeni w I linii	78,0%	3 032	3 032
Pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia gemcytabiną			
Pacjenci leczeni GEM w I linii	54,4%	1 648	1 648
Pacjenci rozpoczynający II linię leczenia	57,0%	939	939
w tym kwalifikujący się do leczenia Onivyde	76,8%	721	721
Pacjenci po niepowodzeniu II linii leczenia gemcytabiną			
Pacjenci nie leczeni GEM w I linii	45,6%	1 383	1 383
Pacjenci rozpoczynający II linię leczenia	57,0%	789	789
Pacjenci leczeni GEM w II linii	61,3%	483	483
Pacjenci rozpoczynający III linię leczenia	18,0%	87	87
w tym kwalifikujący się do leczenia Onivyde	67,7%	59	59

Liczba pacjentów z populacji docelowej jest taka sama w roku 2022 oraz w 2023 i wynosi 780 osób, w tym po niepowodzeniu terapii z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia 719 osób, a po niepowodzeniu gemcytabiny w drugiej linii leczenia 59 osób (Tabela 57).

Tabela 57.
Populacja docelowa na podstawie badania COGNOSCO - podsumowanie

Parametr	2022	2023
Liczba pacjentów z populacji docelowej, w tym:	780	780
po niepowodzeniu GEM w I linii leczenia	721	721
po niepowodzeniu GEM w II linii leczenia	59	59

A.2.2.3 Badania zagraniczne

Jak opisano wcześniej w ramach przeprowadzonego w bazie Medline przeszukania do analizy pełnotekstowej włączono ponad 50 publikacji. Znaczna część spośród tych publikacji opisywała wyniki niewielkich badań o charakterze retrospektywnym, często prowadzonych w pojedynczych ośrodkach - w ramach finalnej analizy danych zdecydowano się na nieuwzględnianie danych z takich badań jako mało wiarygodne.

Gruczolakorak trzustki

W ramach przeprowadzonego przeszukania bazy Medline nie odnaleziono publikacji, które określają odsetek pacjentów z gruczolakorakiem trzustki. Dane takie znaleziono natomiast na stronie internetowej jednego z zagranicznych rejestrów onkologicznych.

W bazie SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) przedstawione są dane dotyczące m.in. epidemiologii raka trzustki w USA. Z danych prezentowanych w bazie wynika, że gruczolakorak stanowi 86,6% wszystkich typów histologicznych raka trzustki wśród populacji rasy białej [47]. Odnalezione dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem trzustki wśród pacjentów z rakiem trzustki - dane z bazy SEER

Badanie	Państwo	Czas badania	Opis	Liczba badanych	Liczba przypadków	Odsetek
SEER [47]	USA	2013-2017	Dane z internetowej bazy dla populacji białej	58 010	50 250	86,62%

Uogólniony gruczolakorak trzustki

Dane o odsetku chorych z uogólnioną postacią choroby odnaleziono zarówno w bazach zagranicznych rejestrów onkologicznych jak i w pojedynczych badaniach odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline. Ze względu na wysoką wiarygodność danych z rejestrów, finalnie zrezygnowano z analizy danych w innych badaniach i wykorzystano wyłącznie dane z rejestrów.

W publikacji Więckowska 2015 [8] przedstawione są polskie dane z bazy KRN oraz dane uzyskane w ramach projektu MPZ w latach 2010-2012. Jak wynika z publikacji, dane w bazie KRN w latach 2010-2012 wskazujące na występowanie odległych przerzutów (stadium IV nowotworu) u ok. 63% chorych są niedoszacowane. Po ich uzupełnieniu przez autorów publikacji odsetek ten wynosi niemal 69%. Dane z 7 zagranicznych rejestrów są zbliżone do danych polskich i wskazują, że w momencie zdiagnozowania przerzuty odległe występują u około 51-69% chorych. Podsumowanie danych dotyczących występowania przerzutów odległych w momencie diagnozy przedstawiona poniższa tabela

Tabela 59.
Uogólniony rak trzustki w momencie diagnozy- dane z rejestrów nowotworów

Kraj / rejestr	Lata	Liczba nowych chorych	Odsetek (liczba) chorych z uogólnionym rakiem
Polska [8]	2010-2012 (KRN)	2 589	63,2% (1 635)
	2010-2012 (MPZ)	4 823	68,7% (3 312)
Czechy [9]	2015-2018	6 722	60,5% (4 070)
Anglia [48]	2014	n/a	69,1%
Szkocja [48]	2014	n/a	67,5%

Kraj / rejestr	Lata	Liczba nowych chorych	Odsetek (liczba) chorych z uogólnionym rakiem
Irlandia [49]	n/a	n/a	67,5%
Niemcy [50]	2015/2016	n/a	51,0%
Szwecja [51]	2019	1 135	65,4% (742)
USA [47]	2008-2017	n/a	55,0%

Szczegółowe dane z rejestrów przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Populacja'

Ponieważ punktem wyjścia do oszacowań populacyjnych jest liczba zgonów z powodu raka trzustki, uwzględnienie powyższych odsetków spowodowałoby niedoszacowanie liczebności populacji docelowej, ponieważ pominęłoby pacjentów u których progresja do postaci uogólnionej choroby miała miejsce później niż w momencie diagnozy. W rejestrze czeskim odnaleziono dane pozwalające na wyznaczenie odsetka pacjentów, którzy w momencie zgonu znajdowali się w stadium IV choroby. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 60.
Uogólniony rak trzustki w momencie zgonu- dane z rejestrów nowotworów

Kraj / rejestr	Lata	Liczba zgonów	Odsetek (liczba) zgonów w stadium uogólnionym
Czechy [9]	2015-2018	5 820	66,0% (3 842)

Szczegółowe dane z rejestrów przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Populacja'

Analizując dane z rejestru czeskiego można zauważyć, że odsetek chorych w stadium uogólnionym w momencie zgonu jest wyższy niż w momencie zdiagnozowania (66,0% vs 60,5%). Dodatkowo widać, że w Czechach odsetek chorych w stadium IV w momencie diagnozy jest niższy niż w Polsce (60,5% vs 68,7%).

Finalnie w ramach niniejszej analizy, na podstawie danych z rejestrów onkologicznych z Polski i Czech obliczono, że w momencie zgonu z powodu raka trzustki w Polsce, w stadium uogólnionym (stadium IV) znajduje się 74,9% chorych (obliczone jako $68,7\% \times [66,0\%/60,5\%]$).

Rozpoczynający leczenie w I linii

W odnalezionych w ramach przeszukania badaniach danych nie analizowano, jaki odsetek pacjentów spośród nowozdiagnozowanych chorych z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki rozpoczyna leczenie. Na podstawie danych z 5 badań uznanych za potencjalnie przydatne, możliwe jest policzenie takiego odsetka, jednakże nie jest on właściwy do wykorzystania w obliczeniach niniejszej analizy, co zostało opisane poniżej.

W dwóch publikacjach do badań europejskich (Smyth 2015 [52], Hegewisch-Becker 2019 [53]) odsetek pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie jest bliski 100%, co wynika z metodyki tych badań. Jak zaznaczają autorzy obu publikacji, jednym z kryteriów włączenia do badań było rozpoczęcie leczenia w zaawansowanym stadium choroby. Tym samym niewielki odsetek chorych, którzy nie

otrzymali leczenia nie wynika z charakterystyki pacjentów (np. zły stan zdrowia uniemożliwiający rozpoczęcie leczenia) ale jest raczej efektem zdarzeń losowych, które uniemożliwiły rozpoczęcie leczenia.

Wyniki dwóch badań przeprowadzonych w USA (Doleh 2020 [54], Monaco 2020 [55]) oraz w jednego przeprowadzonego w krajach australazji (Body 2020 [56]) wskazują, że odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie jest dość niski (ok. 50%). Niestety autorzy tych badań nie wskazują przyczyn nie rozpoczęcia leczenia wśród chorych zakwalifikowanych do badań. Wg autorów badania Body 2020 tak niskie odsetki są wynikiem specyfiki systemu zdrowotnego, gdzie występuje współpłacenie pacjentów za leczenie, zaś poziom współpłacenia przez pacjentów za leczenie w ramach chemioterapii jest wysoki, co wobec słabych rokowań przekłada się na rezygnację chorych z leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane z odnalezionych badań.

Tabela 61.
Pacjenci z zaawansowanym (gruczolako)rakiem trzustki rozpoczynający leczenie - dane z badań zagranicznych

Badanie	Kraj, czas badania	Liczba chorych z zaawansowanym (gruczolako)rakiem trzustki	Liczba (odsetek) chorych, którzy otrzymali leczenie w I linii
Smyth 2015 [43]	Francja, UK (2009-2012)	400	389 (97,3%)
Hegewisch-Becker 2019 [48]	Niemcy (2014-2017)	1 219	1 174 (96,3%)
Body 2020 [51]	Australazja (2016-2017)	363	195 (53,7%)
Monaco 2020 [50]	USA (2010-2017)	6 360	3 385 (53,2%)
Doleh 2020 [49]	USA (2009-2017)	12 978	5 610 (43,2%)

GEM w I linii leczenia

Jak przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1] oraz w rozdziale 1.2 niniejszej analizy, na przestrzeni lat zwiększały się możliwości terapeutyczne dla chorych z zaawansowanym (uogólnionym) gruczolakorakiem trzustki. Wiele spośród odnalezionych w ramach przeszukania badań dostarczających danych o schematach leczenia wśród chorych rozpoczynających po raz pierwszy leczenie na tym etapie choroby, przedstawia dane o pacjentach, którzy zostali objęci leczeniem przed rokiem 2012. Odsetek chorych, którzy rozpoczęli leczenie za pomocą GEM (monoterapia lub w skojarzeniu z innymi lekami) w takich badaniach jest wysoki (> 70%). Z kolei w badaniach nowszych udział schematów opartych o GEM w terapii I linii zmniejsza się. Z tego powodu uznano jako właściwe uwzględnienie w finalnej analizie danych badania, w których większość lub wszyscy pacjenci rozpoczynali leczenie nie wcześniej niż w roku 2012. Dodatkowo odrzucono badania, w których dla pacjentów były ograniczone możliwości leczenia w terapii I linii (np. badania porównujące 2 schematy leczenia).

W poniższej tabeli zestawiono dane z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszkucia, które finalnie zostały uznane za wiarygodne. W przypadku danych dotyczących odsetka leczonych GEM nie odrzucono badań spoza Europy, przyjmując że wśród rozpoczynających leczenie udziały schematów leczenia są efektem stanu klinicznego pacjentów oraz że kształtują się zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Tabela 62.
Pacjenci stosujący schematy oparte na GEM w I linii leczenia - dane z badań zagranicznych

Badanie	Kraj, czas badania	Liczba chorych, którzy otrzymali leczenie w I linii ^a	Liczba (odsetek) chorych, którzy otrzymali GEM ^b w I linii
Abrams 2017 [57]	USA (2015 ^c)	512	286 (55,9%)
Hegewisch-Becker 2019 [48]	Niemcy (2014-2017)	1 174	n/a (67,8%)
Tsang 2019 [58]	Kanada (2012-2015)	676	427 (63,2%)
Taieb 2019 [14]	Europa (9 państw, 2014-2016)	2 656	n/a (55,4%)

a) I linia leczenia zaawansowanego / uogólnionego gruczolakoraka trzustki; b) w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem; c) uwzględniono dane z ostatniego roku

Odsetek pacjentów, którzy w powyższych badaniach w I linii leczenia otrzymali leczenie oparte o GEM jest zbliżony. Jednocześnie, biorąc pod uwagę metodykę oraz zasięg poszczególnych badań za najbardziej wiarygodne uznano wyniki badania opisanego w publikacji Taieb 2019 (badanie ankietowe przeprowadzone wśród lekarzy w 9 europejskich krajach) [13]. W związku z tym w dalszych obliczeniach przyjęto, że na podstawie danych z badań zagranicznych 55,4% spośród leczonych w I linii otrzymuje terapię opartą na GEM.

Rozpoczynający II linię leczenia (spośród leczonych w I linii)

Częstość stosowania II linii leczenia była raportowana w największej liczbie spośród odnalezionych badań. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z badań europejskich, które włączono do finalnej analizy danych uznając je za wiarygodne. Dodatkowo przedstawiono wyniki z większych badań przeprowadzonych poza Europą, jednakże nie zostały one uwzględnione w obliczeniach ze względu na znaczną rozbieżność, której nie udało się wyjaśnić pomimo dokładnej analizy treści wszystkich badań. Być może potencjalną przyczyną, podobnie jak w przypadku odsetka chorych leczonych w I linii jest specyfika systemów opieki zdrowotnej.

Tabela 63.
Pacjenci z zaawansowanym (gruczolako)rakiem trzustki rozpoczynający leczenie II linii - dane z badań zagranicznych

Badanie	Kraj, czas badania [lata]	Liczba chorych leczonych w I linii	Czy GEM w I linii	Liczba (odsetek) chorych, którzy rozpoczęli leczenie w II linii
Badania europejskie				
Foschini 2020 [59]	Włochy (2013-2019)	186	tak	117 (62,9%)
Pointet 2020 [60]	Francja (2014-2017)	137	tak	75 (54,7%)

Badanie	Kraj, czas badania [lata]	Liczba chorych leczonych w I linii	Czy GEM w I linii	Liczba (odsetek) chorych, którzy rozpoczęli leczenie w II linii
Franco 2020 [61]	Hiszpania (2011-2018)	119	tak / nie	64 (53,8%)
Smyth 2015 [52]	Francja, UK (2009-2012)	389	tak / nie	109 (28,0%)
Vienot 2017 [62]	Francja (2003-2013)	344	tak	185 (53,8%)
		118	nie	76 (64,4%)
		462	tak / nie	261 (56,5%)
Pozostałe badania				
Abrams 2017[57]	USA (2015)	512	tak / nie	56,0%
Braiteh 2017 [63]	USA (2013-2014)	168	tak	n/a (20,2%)
		80	nie	n/a (51,0%)
Tsang 2019 [58]	Kanada (2012-2015)	676	tak / nie	164 (24,5%)
Kim 2018 [64]	USA (2015)	337	tak	n/a (38,7%)
		317	nie	n/a (41,4%)

W badaniu Smyth 2015 odsetek pacjentów rozpoczynających II linię leczenia jest znacznie niższy niż w pozostałych badaniach europejskich. Z tego względu nie zostało ono wykorzystane w dalszych obliczeniach. Finalnie odsetek pacjentów rozpoczynających II linie leczenia obliczono jako wartość średnią na podstawie danych z pozostałych czterech badań europejskich i wynosi on 57,2% bez względu na to czy w I linii leczenia stosowano terapię opartą na GEM czy nie. Uznano, że odnalezione badania europejskie nie dostarczają wystarczająco danych by móc jednoznacznie stwierdzić że odsetek ten będzie inny ze względu na terapię I linii.

GEM w II linii leczenia

Ze względu na przyjęty sposób szacowania populacji docelowej na potrzeby oszacowań optymalnym będzie wykorzystanie odsetka pacjentów leczonych GEM w II linii, jeżeli w I linii leczenia stosowano terapię opartą o 5-FU. Odpowiednie dane odnaleziono w dwóch badaniach, których wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 64.
Pacjenci stosujący schematy oparte na GEM w II linii leczenia - dane z badań zagranicznych

Badanie	Kraj, czas badania	Liczba chorych leczonych w II linii (po terapii opartej o 5-FU)	Liczba (odsetek) chorych, którzy otrzymali GEM ^a w II linii
Kim 2018 [64]	USA (2015)	264	85,5% ^b
Taieb 2019 [14]	Europa (9 państw, 2014-2016)	n/a	89,5% ^b

a) w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem; b) obliczenia na podstawie szczegółowych danych w badaniu

Oszacowane na podstawie danych z obu badań odsetki są zbliżone oraz należy zaznaczyć, że terapią stosowaną w I linii leczenia był FOLFIRINOX, co stanowi ograniczenie gdyż liczba dostępnych schematów w terapii I linii opartych o 5-FU jest wyższa. Nie odnaleziono jednak dokładniejszych danych. Finalnie do dalszych obliczeń przyjęto odsetek obliczony na podstawie dużego europejskiego badania Taieb 2019.

Rozpoczynający III linię leczenia (spośród leczonych w II linii)

Wśród odnalezionych w ramach przeszukania badań, wskazanie odsetka pacjentów otrzymujących III linię leczenia, było możliwe na podstawie czterech z nich. Wszystkie badania wskazują na niski odsetek chorych kontynuujących terapię w ramach III linii leczenia. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 65.
Pacjenci z zaawansowanym (gruczolako)rakiem trzustki rozpoczynający leczenie III linii - dane z badań zagranicznych

Badanie	Kraj, czas badania	Liczba chorych leczonych w II linii	Czy GEM w II linii	Liczba (odsetek) chorych, którzy rozpoczęli leczenie w III linii
Abrams 2017 [57]	USA (2015 ^a)	b.d.	tak / nie	39,3% ^b
Smyth 2015 [52]	Francja, UK (2009-2012)	109	tak / nie	17 (15,6%)
Tsang 2019 [58]	Kanada (2012-2015)	162	tak / nie	28 (17,3%)
Willet 2019 [65]	Francja (2011-2018)	77	tak	24 (31,7%)
		63	nie	18 (28,6%)
		140	tak / nie	42 (30,0%)

a) uwzględniono dane z ostatniego roku; b) obliczenia własne: w badaniu podano, że spośród pacjentów leczonych w I linii 56% rozpoczyna II linię oraz 22% rozpoczyna III linię leczenia (22% / 56%)

Wyznaczając odsetek pacjentów leczonych w I i II linii wykorzystano wyłącznie wyniki badań europejskich. W celu zachowania spójności w zakresie wyboru finalnych źródeł danych, wyznaczając odsetek pacjentów leczonych w III linii na tym etapie zrezygnowano z odsetków obliczonych na podstawie danych z badań Abrams 2017 [52] oraz Tsang 2019 [53]. W celu zachowania spójności z dotychczasową analizą odrzucono także wynik na podstawie badania Smyth 2015 [47].

Finalnie odsetek pacjentów, którzy byli leczeni w II linii leczenia oraz którzy otrzymają III linię terapii przyjęto na podstawie danych z badania Willet 2019 [60]. Szczegółowe wyniki badania wskazują, że różnica między odsetkami uzyskanymi w podgrupach ze względu na terapię GEM w II linii jest nieistotna statystycznie. Z tego względu do dalszych obliczeń przyjęto wartość średnią równą 30,0%.

Kwalifikujący się do leczenia Onivide

Żadna z odnalezionych w ramach przeszukania publikacji nie dostarcza danych pozwalających na wskazanie odsetka pacjentów spełniających kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

A.2.3. Synteza danych

Jak zaznaczono wcześniej, liczba nowych zachorowań (utożsamiona z liczbą zgonów) została obliczona na podstawie danych KRN i w wariancie podstawowym analizy przyjęto stałą liczbę równą średniej z lat 2012-2018.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie wartości pozostałych parametrów populacyjnych określonych na podstawie badania COGNOSCO lub na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania.

Tabela 66.
Porównanie danych populacyjnych z odnalezionych źródeł danych (COGNOSCO vs dane z odnalezionych badań)

Parametr	COGNOSCO	Dane z przeszukania
Liczba chorych z gruczolakorakiem trzustki	91,9%	86,6%
Liczba chorych z nowotworem uogólnionym	86,6%	74,9%
Pacjenci leczeni w I linii	78,0%	96,5%
Pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia gemcytabiną		
Pacjenci leczeni GEM w I linii	54,4%	55,4%
Pacjenci rozpoczynający II linię leczenia	57,0%	57,2%
w tym kwalifikujący się do leczenia Onivide	76,8%	nie odnaleziono
Pacjenci po niepowodzeniu II linii leczenia gemcytabiną		
Pacjenci nie leczeni GEM w I linii	45,6%	44,6%
Pacjenci rozpoczynający II linię leczenia	57,0%	57,2%
Pacjenci leczeni GEM w II linii	61,3%	89,5%
Pacjenci rozpoczynający III linię leczenia	18,0%	30,0%
w tym kwalifikujący się do leczenia Onivide	67,7%	nie odnaleziono

W wariancie podstawowym niniejszej analizy zdecydowano się na oszacowanie liczebności populacji z wykorzystaniem odsetków uzyskanych na podstawie badania COGNOSCO, które zostało w całości przeprowadzone w warunkach polskich. Oszacowana w ten sposób liczebność populacji docelowej (po uwzględnieniu danych KRN) wynosi 780 pacjentów rocznie. Dane z badań zagranicznych zostały wykorzystane w obliczeniach analiz wrażliwości jak przedstawiono w rozdziale 2.5.

A.3. Skuteczność schematów z analizy ekonomicznej

W poniższych tabelach zebrano dane wejściowe z analizy ekonomicznej [4] dotyczących parametrów określających skuteczność schematów na-IRI + 5-FU/LV, 5-FU/LV oraz FOLFOX, w postaci danych dla OS, PFS i ToT w kolejnych cyklach / tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Tabela 67.
Parametry skuteczności dla terapii nal-IRI + 5-FU/LV - dane z analizy ekonomicznej

Cykl	OS	PFS	ToT	Cykl	OS	PFS	ToT
0	■	■	■	52	■	■	■
1	■	■	■	53	■	■	■
2	■	■	■	54	■	■	■
3	■	■	■	55	■	■	■
4	■	■	■	56	■	■	■
5	■	■	■	57	■	■	■
6	■	■	■	58	■	■	■
7	■	■	■	59	■	■	■
8	■	■	■	60	■	■	■
9	■	■	■	61	■	■	■
10	■	■	■	62	■	■	■
11	■	■	■	63	■	■	■
12	■	■	■	64	■	■	■
13	■	■	■	65	■	■	■
14	■	■	■	66	■	■	■
15	■	■	■	67	■	■	■
16	■	■	■	68	■	■	■
17	■	■	■	69	■	■	■
18	■	■	■	70	■	■	■
19	■	■	■	71	■	■	■
20	■	■	■	72	■	■	■
21	■	■	■	73	■	■	■
22	■	■	■	74	■	■	■
23	■	■	■	75	■	■	■
24	■	■	■	76	■	■	■
25	■	■	■	77	■	■	■
26	■	■	■	78	■	■	■
27	■	■	■	79	■	■	■
28	■	■	■	80	■	■	■
29	■	■	■	81	■	■	■
30	■	■	■	82	■	■	■
31	■	■	■	83	■	■	■
32	■	■	■	84	■	■	■
33	■	■	■	85	■	■	■
34	■	■	■	86	■	■	■
35	■	■	■	87	■	■	■

Cykl	OS	PFS	ToT	Cykl	OS	PFS	ToT
36	■	■	■	88	■	■	■
37	■	■	■	89	■	■	■
38	■	■	■	90	■	■	■
39	■	■	■	91	■	■	■
40	■	■	■	92	■	■	■
41	■	■	■	93	■	■	■
42	■	■	■	94	■	■	■
43	■	■	■	95	■	■	■
44	■	■	■	96	■	■	■
45	■	■	■	97	■	■	■
46	■	■	■	98	■	■	■
47	■	■	■	99	■	■	■
48	■	■	■	100	■	■	■
49	■	■	■	101	■	■	■
50	■	■	■	102	■	■	■
51	■	■	■	103	■	■	■

Tabela 68.
Parametry skuteczności dla terapii 5-FU/LV - dane z analizy ekonomicznej

Cykl	OS	PFS	ToT	Cykl	OS	PFS	ToT
0	■	■	■	52	■	■	■
1	■	■	■	53	■	■	■
2	■	■	■	54	■	■	■
3	■	■	■	55	■	■	■
4	■	■	■	56	■	■	■
5	■	■	■	57	■	■	■
6	■	■	■	58	■	■	■
7	■	■	■	59	■	■	■
8	■	■	■	60	■	■	■
9	■	■	■	61	■	■	■
10	■	■	■	62	■	■	■
11	■	■	■	63	■	■	■
12	■	■	■	64	■	■	■
13	■	■	■	65	■	■	■
14	■	■	■	66	■	■	■
15	■	■	■	67	■	■	■
16	■	■	■	68	■	■	■

Cykl	OS	PFS	ToT	Cykl	OS	PFS	ToT
17	■	■	■	69	■	■	■
18	■	■	■	70	■	■	■
19	■	■	■	71	■	■	■
20	■	■	■	72	■	■	■
21	■	■	■	73	■	■	■
22	■	■	■	74	■	■	■
23	■	■	■	75	■	■	■
24	■	■	■	76	■	■	■
25	■	■	■	77	■	■	■
26	■	■	■	78	■	■	■
27	■	■	■	79	■	■	■
28	■	■	■	80	■	■	■
29	■	■	■	81	■	■	■
30	■	■	■	82	■	■	■
31	■	■	■	83	■	■	■
32	■	■	■	84	■	■	■
33	■	■	■	85	■	■	■
34	■	■	■	86	■	■	■
35	■	■	■	87	■	■	■
36	■	■	■	88	■	■	■
37	■	■	■	89	■	■	■
38	■	■	■	90	■	■	■
39	■	■	■	91	■	■	■
40	■	■	■	92	■	■	■
41	■	■	■	93	■	■	■
42	■	■	■	94	■	■	■
43	■	■	■	95	■	■	■
44	■	■	■	96	■	■	■
45	■	■	■	97	■	■	■
46	■	■	■	98	■	■	■
47	■	■	■	99	■	■	■
48	■	■	■	100	■	■	■
49	■	■	■	101	■	■	■
50	■	■	■	102	■	■	■
51	■	■	■	103	■	■	■

Tabela 69.
Parametry skuteczności dla terapii FOLFOX - dane z analizy ekonomicznej

Cykl	OS	PFS	ToT	Cykl	OS	PFS	ToT
0	■	■	■	52	■	■	■
1	■	■	■	53	■	■	■
2	■	■	■	54	■	■	■
3	■	■	■	55	■	■	■
4	■	■	■	56	■	■	■
5	■	■	■	57	■	■	■
6	■	■	■	58	■	■	■
7	■	■	■	59	■	■	■
8	■	■	■	60	■	■	■
9	■	■	■	61	■	■	■
10	■	■	■	62	■	■	■
11	■	■	■	63	■	■	■
12	■	■	■	64	■	■	■
13	■	■	■	65	■	■	■
14	■	■	■	66	■	■	■
15	■	■	■	67	■	■	■
16	■	■	■	68	■	■	■
17	■	■	■	69	■	■	■
18	■	■	■	70	■	■	■
19	■	■	■	71	■	■	■
20	■	■	■	72	■	■	■
21	■	■	■	73	■	■	■
22	■	■	■	74	■	■	■
23	■	■	■	75	■	■	■
24	■	■	■	76	■	■	■
25	■	■	■	77	■	■	■
26	■	■	■	78	■	■	■
27	■	■	■	79	■	■	■
28	■	■	■	80	■	■	■
29	■	■	■	81	■	■	■
30	■	■	■	82	■	■	■
31	■	■	■	83	■	■	■
32	■	■	■	84	■	■	■
33	■	■	■	85	■	■	■
34	■	■	■	86	■	■	■
35	■	■	■	87	■	■	■

Cykl	OS	PFS	ToT	Cykl	OS	PFS	ToT
36	■	■	■	88	■	■	■
37	■	■	■	89	■	■	■
38	■	■	■	90	■	■	■
39	■	■	■	91	■	■	■
40	■	■	■	92	■	■	■
41	■	■	■	93	■	■	■
42	■	■	■	94	■	■	■
43	■	■	■	95	■	■	■
44	■	■	■	96	■	■	■
45	■	■	■	97	■	■	■
46	■	■	■	98	■	■	■
47	■	■	■	99	■	■	■
48	■	■	■	100	■	■	■
49	■	■	■	101	■	■	■
50	■	■	■	102	■	■	■
51	■	■	■	103	■	■	■