



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Onivyde pegylated liposomal  
(irynotekan liposomowy)  
w ramach programu lekowego:  
leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0,  
C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)**

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.3.2019

Data ukończenia: 24.06.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Servier Polska sp. z o. o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Servier Polska sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Servier Polska sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5FU</b>	5-fluorouracyl
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency of Health Care Knowledge Centre
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BHCKC</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CBR</b>	korzyść kliniczna (ang. clinical benefit response)
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<b>CTCAE</b>	Powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCR</b>	Współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>DDD</b>	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society of Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FOLFIRINOX</b>	schemat: 5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna, irynotekan

<b>FOLFOX (OFF, mFOLFOX)</b>	schemat: 5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GEM</b>	gemcytabina
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ISOBM</b>	International Society of Oncology and Biomarkers
<b>ISOPP</b>	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention to treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPS</b>	Skala sprawności Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Status)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>LV</b>	leukoworyna
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nabPTX</b>	nab-paklitaxel
<b>nal-IRI</b>	irynotekan (nano)liposomowy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI-NIH</b>	National Cancer Institute at the National Institutes of Health
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nCR/nPD</b>	Odpowiedź niecałkowita i nieprogressja choroby
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. number needed to harm)
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OB/OL</b>	okres obserwacji/okres leczenia
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)

<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>OXA</b>	oksalipatyna
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progression disease)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PP</b>	analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem leczenia (ang. per protocol)
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. quality of life)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RDI</b>	względna intensywność dawki (ang. relative dose intensity)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RWD</b>	badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TESAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent serious adverse event)

<b>TTF</b>	Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (ang. time to treatment failure)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	52
4.3.	Komentarz Agencji .....	53
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>66</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	74
6.4.	Komentarz Agencji .....	75
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>80</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>85</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>86</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>87</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>89</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.01.2019  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2883.2018.12.KK

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 4,3 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN 03664898104065
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny  
Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francja

---

Wnioskodawca  
Servier Polska Sp. z o.o.  
ul. Jana Kazimierza 10,  
01-248 Warszawa  
Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.01.2019 r. znak PLR.4600.2883.2018.12.KK (data wpływu do AOTMiT 17.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 4,3 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN 03664898104065.

Następnie pismem z dnia 28.01.2019 r. znak PLR.4600.2883.2018.17.MK (data wpływu do AOTMiT 28.01.2019 r.) Minister Zdrowia zawiesił postępowanie w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Onivyde. 30.04.2021 r. pismem znak PLR.4600.2883.2018.20.SKA wznowiono postępowanie.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.05.2021 r., znak OT.4331.3.2019.MC.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismo dotyczące odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analiz zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego zostało przekazane Agencji w dniu 16.06.2021 r. pismem znak PLR.4600.2883.2018.25.ŁBO z dnia 15.06.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████ Kraków, 2021 r., wersja 1.00
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████ Kraków, 2021 r., wersja 1.00
- Analiza ekonomiczna dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████, Kraków 2021 r., wersja 1.00
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████ Kraków 2021 r., wersja 1.00
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████ Kraków 2021 r., wersja 1.00

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 4,3 mg/ml, 1 fiole. 10 ml, GTIN 03664898104065
<b>Kod ATC</b>	L01XX19
<b>Substancja czynna</b>	irynotekan liposomowy
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	leczenie uogólnionego gruczolakoraka trzustki Onivyde pegylated liposomal wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną
<b>Dawkowanie</b>	Lek zawierający irynotekan liposomowy stosowany jest w połączeniu z folinianem wapniowym i 5-fluorouracylem. Zalecane dawkowanie i schemat podawania obejmuje podawanie w dwutygodniowych odstępach produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• irynotekan liposomowy w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> p.c. dożylnie w ciągu 90 minut,</li> <li>• następnie folinian wapniowy w postaci racemicznej 400 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie w ciągu 30 min;</li> <li>• następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup> p.c.. dożylnie w ciągu 46 godzin.</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Substancją czynną produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal jest irynotekan (inh bitor topoiizomerazy I) otoczony lipidowym dwuwarstwowym pęcherzykiem lub liposomem. Irnotekan jest pochodną kamptotecyny. Kamptotecyny działają jako wybiórcze inhibitory topoiizomerazy I, enzymu biorącego udział w replikacji DNA. Irnotekan i jego aktywny metabolit SN-38 wiążą się odwracalnie z kompleksem topoiizomeraza I–DNA i powodują zmiany jednoniciowego DNA, które blokują widelki replikacji DNA oraz odpowiadają za cytotoksyczność. Irnotekan jest metabolizowany przez karboksyoesterazę do SN-38. W porównaniu z irnotekaniem SN-38 wykazuje około 1000-krotnie silniejsze działanie jako inhibitor topoiizomerazy I wyizolowanej z ludzkich i szczurzych linii komórek nowotworowych.

Źródło: ChPL Onivyde pegylated liposomal

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/16/1130/001 – EMA Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 października 2016 r
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie gruczolakoraka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (LV), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, w leczeniu raka trzustki
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymaganie przedłożeń okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR)

Źródło: ChPL Onivyde pegylated liposomal

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Onivyde pegylated liposomal był oceniany przez Agencję w celu zbadania zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w 2018 roku.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2018 z dnia 21 marca 2018 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Onivyde (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fio ka à 50 mg/10 ml, we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10 C25.9)</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wg EMA obserwowano znaczące wydłużenie czasu przeżycia w przypadku stosowania leku Onivyde w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną u wcześniej leczonych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, dla których dostępna jest ograniczona liczba wariantów leczenia.</p> <p>Wg NCCN 2018 jest to leczenie preferowane w II linii u pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg. ECOG.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 17/2018z dnia 25 maja 2018 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje <b>negatywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Onivyde (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka à 50 mg/10 ml, we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za niezasadne objęcie finansowaniem irynotekan liposomowego we wskazaniu rak trzustki z rozsiewem do wątroby.</p> <p>Biorąc pod uwagę względy formalne w zakresie oceny technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej oceniana substancja, we wskazaniu rak trzustki z rozsiewem do wątroby, powinna zostać umiejscowiona w III i dalszej linii leczenia.</p> <p>Odnalezione amerykańskie wytyczne kliniczne wskazują, że w tej linii leczenia u pacjentów powinno zostać zastosowane jedynie najlepsze leczenie wspomagające. Również opinie ekspertów potwierdzają to zalecenie.</p> <p>Irynotekan liposomowy w ocenianym wskazaniu jest technologią zalecaną, ale na wcześniejszym etapie leczenia (II linia leczenia).</p> <p>Analiza kliniczna wskazuje na możliwe korzyści w zakresie stosowania wnioskowanej technologii, niemniej jednak ograniczeniem analiz jest przede wszystkim fakt, że nie można jednoznacznie stwierdzić, która linia leczenia oceniana była w badaniu (tylko 32% było leczonych więcej niż 1 terapią). Ponadto wniosek nie określa, czy irynotekan liposomowy stosowany będzie w monoterapii, czy w skojarzeniu. Wyniki analizy skuteczności sugerują natomiast możliwe większe korzyści ze stosowania terapii skojarzonych.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<p><b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[REDACTED]</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p>[REDACTED]</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Onivyde pegylated liposomal w ramach programu lekowego „Leczenie uogólnionego raka trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Wnioskowana technologia miałaby być stosowana w połączeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (folinianem wapnia) w terapii uogólnionego gruczolakoraka trzustki u dorosłych pacjentów z progresją choroby po gemcytabinie.

Produkt leczniczy Onivyde pegylated liposomal miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach odrębnej grupy limitowej dla preparatu Onivyde, tłumacząc, iż należy zachować spójność z aktualną strukturą grup limitowych (w większości przypadków lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej). Obecnie na wykazie leków refundowanych nie ma żadnego preparatu, który miałby to samo przeznaczenie co lek 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. Według wnioskodawcy brak jest możliwości wskazania grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie analizowanego preparatu.

[REDACTED]

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), wskazał potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu: „Obecnie brak jest wartościowych metod leczenia drugiej linii (fluorouracyl z folinianem powoduje jedynie u części chorych kontrolę dolegliwości i objawów bez znaczącego wpływu na wskaźniki przeżycia w porównaniu do postępowania objawowego)”. Z kolei w przypadku problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii ekspert kliniczny nie wskazał takowych. Ponadto prof. Krzakowski zaproponował rozwiązanie związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji: „(...) wykrywanie raka trzustki w stadium mniej zaawansowanym”.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Gruzołakorak trzustki (ang. pancreatic adenocarcinoma) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki, odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego. W większości przypadków (80-90%) w chwili rozpoznania nowotworu jest on w stadium zaawansowanym uniemożliwiającym chirurgiczne usunięcie. Gruzołakoraki trzustki stanowią 95% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce.

Źródło: OT.4351.40.2015

### Epidemiologia

Częstość raka trzustki (z którego około 95% to gruczołakorak trzustki) w krajach Europy Zachodniej i USA wynosi około 10 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców i jest równa w obu płciach. W Polsce (2013 r.) rocznie zapadalność na raka trzustki wynosiła 6,2 na 100 tysięcy mieszkańców (u mężczyzn) i 4,2 na 100 tysięcy mieszkańców (u kobiet). Nowotwór ten stanowi piątą przyczynę zgonów wywołaną rakami z tak rozpowszechnionymi chorobami rozrostowymi jak: rak płuca, prostaty, jelita grubego i piersi. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem – rzadko rozpoznawany jest do 30 r.ż., najczęściej (>80% przypadków) występuje po 50 r.ż. (średni wiek zachorowania około 70 lat).

Źródło: Szczeklik 2018

### Rokowanie

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii „wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności.” Stan ten wynikać może z dużej agresywności nowotworu i często braku wczesnych objawów, w wyniku czego nowotwór jest rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.

Źródło: OT.4351.40.2015

Rak trzustki jest bardzo agresywnym nowotworem, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Oprócz bólu, wyniszczenia i osłabienia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. W przypadku raka trzustki nie ma ujednoczonego schematu postępowania. Zwykle stosowaną metodą jest leczenie radykalne. Wykazano, iż zastosowanie uzupełniającej chemioterapii (CTH) lub radioterapii (RTH) w niewielkim stopniu poprawiają wyniki leczenia wczesnego raka trzustki. Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to CTH z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH i RTH. Korzyść z chemioterapii jest niewielka, przy większej toksyczności w porównaniu z samą chorobą.

Źródło: Szczeklik 2018

### Marker CA 19-9

Jednym z niezależnych czynników prognostycznych w profilowaniu ryzyka raka trzustki jest przedoperacyjne stężenie sialowanego węglowodanowego antygenu grupy krwi Lewisa CA19-9 w surowicy. Wysokie poziomy CA19-9 przed leczeniem są jednakowo związane z pogorszeniem rokowania u pacjentów poddawanych resekcji guza, jak również paliatywnej chemioterapii raka trzustki. Przedoperacyjne poziomy CA19-9 są również związane z identyfikacją nieoperacyjnej choroby podczas laparoskopii lub laparotomii. Jednak istnieją kontrowersje dotyczące wartości klinicznej wysokich poziomów CA19-9 w celu uniknięcia niepotrzebnych poszukiwań w niewykrytej przedoperacyjnie progresji choroby lub resekcji u pacjentów z ograniczonym rokowaniem.

Źródło: Hartwig 2012

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

**Tabela 6. Liczebność populacji według ankietowanego eksperta klinicznego**

Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem trzustki po udokumentowanej progresji choroby po terapii opartej na gemcytabinie (monoterapii lub terapii skojarzonej)			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej			
„1 200 chorych z uogólnionym rakiem trzustki i progresją choroby po chemioterapii z gemcytabina”	„3000 chorych z pierwotnie uogólnionym rakiem trzustki”	„30%”	„Oszacowanie własne”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

1. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl));
2. European Society for Medical Oncology (ESMO, [www.esmo.org](http://www.esmo.org));
3. International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM, <https://www.isobm.org/>);
4. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP, <https://www.isopp.org/>);
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN, [www.nccn.org](http://www.nccn.org));
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk>);
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk>);
8. Alberta Health Services (AHS, [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca));
9. American Society of Clinical Oncology (ASCO, [www.asco.org](http://www.asco.org));
10. Cancer Care Ontario (CCO, [www.cancercare.on.ca](http://www.cancercare.on.ca));
11. National Health and Medical Research Council (NHMRC, <https://www.nhmrc.gov.au/>);
12. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);
13. Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC, <https://kce.fgov.be/>);
14. National Cancer Institute at the National Institutes of Health (NCI-NIH, <https://www.cancer.gov/types>);
15. Trip Database – Turning Research Into Practice (<https://www.tripdatabase.com>).

Ponadto, dokonano przeszukania kontrolnego za pomocą wyszukiwarki Google oraz w BIP Agencji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26.05.2021 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *pancreatic adenocarcinoma / gluczolakorak trzustki, guidelines, consensus*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne, opracowane przez 8 organizacji. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AHS 2020	<p><b>Adenocarcinoma of the Pancreas</b>  <b>[Gruzołakorak trzustki]</b></p> <p>Pacjenci z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie z wynikiem w skali ECOG = 0-1, spełniający warunki do leczenia terapią skojarzoną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat OFF (leukoworyna 200mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracyl 2 000 mg/m<sup>2</sup> 1., 8., 15. i 22. dnia, oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> 8., 22. dnia, następnie cyklu sześciotygodniowym).</li> <li>• <b>irynotekan liposomowy</b> (80 mg/m<sup>2</sup>, ekwiwalent 70mg/m<sup>2</sup> irynotekanu bezwodnego) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną. Terapia 5-fluorouracylu z irynotekaniem może zostać rozważona przy braku dostępu do irynotekan liposomowego</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
ASCO 2020	<p><b>Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update</b>  <b>[Rak trzustki z przerzutami: Aktualizacja wytycznych ASCO]</b></p> <p>Opcje leczenia po pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia larotrekty nibem, entrekty n bem – pacjenci z guzem zawierającym hybrydowe geny NTRK (poziom dowodów: niski; siła rekomendacji: umiarkowana-);</li> <li>• pembrolizumab – pacjenci z udowodnionym niedoborem układu naprawy niedopasowania (ang. mismatch repair deficiency) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. high microsatellite instability) (wysoki; silna);</li> <li>• olaparyb lub (kontynuacja) leczenie chemioterapeutyczne - pacjenci z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 w linii zarodkowej leczonych chemioterapią opartą na platynie bez progresji choroby przez co najmniej 16 tygodni – kontynuacja leczenia chemioterapią lub olaparyb (niska; umiarkowana);</li> <li>• gemcytabina w skojarzeniu z nab-paklitakselem – pacjenci leczeni w pierwszej linii FOLFIRINOX. ECOG = 0-1, korzystna historia związana z chorobami współistniejącymi, zgoda i preferencje pacjenta do agresywnej terapii (niski; umiarkowana)</li> <li>• <b>5-fluorouracyl w skojarzeniu z irynotekaniem liposomowym</b> lub 5-fluorouracyl w skojarzeniu z irynotekaniem (w przypadku braku dostępu do irynotekan liposomowego) – pacjenci leczeni w pierwszej linii terapią opartą na gemcytabinie, ECOG = 0-1, korzystna historia chorób współistniejących, zgoda i preferencja pacjenta do agresywnej terapii, dostęp do technologii (niski; umiarkowana)</li> <li>• 5-fluorouracyl w skojarzeniu z oksaliplatyną – pacjenci leczeni w pierwszej linii gemcytabiną w skojarzeniu z nab-paklitakselem, ECOG = 0-1, korzystna historia chorób współistniejących, zgoda i preferencja pacjenta do agresywnej terapii, dostęp do technologii (niski; umiarkowana)</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p><i>Silna – czynniki wpływające na siłę rekomendacji obejmowały jakość danych naukowych, istotne dla pacjenta punkty końcowe i koszty stosowania</i></p> <p><i>Słaba – zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność. Zalecenie jest wydawane z mniejszą pewnością/ wyższym kosztem/ wyższym zużyciem zasobów</i></p> <p><i>Konsensus – osiągnęty przez ekspertów poprzez zmodyfikowaną technikę grup nominalnych (ang. modified nominal group technique)</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
NCCN 2021	<p><b>NCCN Guidelines Version 2.2021 Pancreatic Adenocarcinoma</b>  <b>[Wytyczne NCCN wersja 2.2021 Gruczolakorak Trzustki]</b></p> <p>Przerzutowy rak trzustki (stan uogólniony) po/bez nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ponad pół roku po zakończeniu poprzedzającej terapii – badania kliniczne (preferowane); powtórzenie terapii wcześniej stosowanej; zastosowanie terapii nie stosowanej wcześniej, leczenie paliatywne oraz najlepsza opieka wspomagająca;</li> <li>mniej niż pół roku po zakończeniu poprzedzającej terapii – badania kliniczne (preferowane); zmiana na terapię opartą na gemcytabinie (jeżeli wcześniej stosowana była terapia oparta na 5-fluorouracylu); zmiana na terapię opartą na 5-fluorouracylu (jeżeli wcześniej stosowana była terapia oparta na gemcytabinie); leczenie paliatywne oraz najlepsza opieka wspomagająca.</li> </ul> <p>Leczenie po I linii w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakoraku trzustki:</p>			
		preferowane leczenie	inne rekomendowane schematy leczenia	rekomendowane w poszczególnych sytuacjach
	dobry stan sprawności	brak	<p>(wcześniej stosowana terapia oparta na gemcytabinie)</p> <p><b>5-FU + leukoworyna + irynotekan liposomowy</b> (siła rekomendacji: 1)</p> <p>5-FU + leukoworyna + irynotekan (FOLFIRI)</p> <p>FOLFIRINOX (lub modyfikowany)</p> <p>oksaliplatylna + 5-FU + leukoworyna (OFF)</p> <p>FOLFOX</p> <p>kapecytabina + oksaliplatylna</p> <p>kapecytabina</p> <p>wlewy 5-FU</p>	<p>(wcześniej stosowana terapia oparta na 5-FU):</p> <p>gemcytabina</p> <p>gemcytabina + nab-paklitaksel</p> <p>gemcytabina + cisplatyna (dla BRCA1/2 lub PALB2)</p> <p>gemcytabina + erlotynib</p> <p><b>5-FU + leukoworyna + irynotekan liposomowy</b> (brak wcześniejszej terapii irynotekanem)</p>
zły stan sprawności	brak	<p>gemcytabina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1000 mg/m<sup>2</sup> podawane przez 30 minut, cotygodniowo przez 3 tygodnie, w odstępach 28-dniowych (siła: 1)</li> <li>stała dawka gemcytabina (10 mg/m<sup>2</sup>/min) może zastąpić standardowe wlewy gemcytabina trwające 30 min (2B)</li> </ul> <p>kapecytabina (2B)</p> <p>Stale wlewy 5-FU (2B)</p>	<p>pembrolizumab (guzy MSI-H lub dMMR)</p> <p>larotrektyln b (obecny hybrydowy gen NTRK)</p> <p>entrektylnib (obecny hybrydowy gen NTRK) (2B)</p>	
<p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: wszystkie rekomendacje są na poziomie 2A, o ile nie wskazano inaczej</i></p> <p><i>1 – w oparciu o mocne dowody, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji;</i></p> <p><i>2A - w oparciu o dowody niższego poziomu, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji;</i></p> <p><i>2B - w oparciu o dowody niższego poziomu, występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji;</i></p> <p><i>3 – w oparciu o jakiegokolwiek dowody; występuje niezgodność dotycząca poprawności interwencji</i></p>				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCI-NIH 2020	<p><b>Pancreatic Cancer Treatment (Adult) (PDQ) – Health Professional Version</b>  <b>[Leczenie Przerzutowego Raka Trzustki (Dorośli Pacjenci) (PDQ)]</b></p> <p>Złagodzenie objawów można osiągnąć za pomocą konwencjonalnego leczenia (chemioterapia systemowa). Środki paliatywne, które mogą poprawić jakość życia, nie wpływając na OS, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgiczna lub radiologiczna dekompresja dróg żółciowych,</li> <li>• Złagodzenie niedrożności ujścia żołądka,</li> <li>• Kontrola bólu,</li> <li>• Opieka psychologiczna mająca na celu zajęcie się potencjalnie niepełnosprawnymi zdarzeniami psychologicznymi związanymi z diagnozowaniem i leczeniem raka trzustki.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
NICE 2018	<p><b>Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management</b>  <b>[Rak Trzustki u dorosłych pacjentów: diagnostyka i postępowanie]</b></p> <p><u>Leczenie przerzutowego raka trzustki – II linia:</u></p> <p>Należy rozważyć terapię opartą na oksaliplatinie, jeżeli nie była wcześniej stosowana.</p> <p>Należy rozważyć terapię opartą na gemcytabinie, jeżeli nastąpiła progresja choroby po terapii schematem FOLFIRINOX w pierwszej linii leczenia.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
PTOK 2015	<p><b>Nowotwory układu pokarmowego</b>  <u>Rak trzustki i brodawki Vatera</u></p> <p>Leczenie paliatywne: Podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki jest CTH. Do niedawna za standard uznawano monoterapię GCB.</p> <p>Ponieważ GCB metabolizowana jest w wątrobie, gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 raza górną granicę normy pomimo protezowania dróg żółciowych, możliwą opcją leczenia jest CTH z użyciem fluoropirymidyny z oksaliplatiną (np. FOLFOX).</p> <p>U chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (PS 0 lub 1) można rozważyć stosowanie CTH wielolekowym schematem FOLFIRINOX. Stosowanie CTH według schematu FOLFIRINOX wiąże się jednak ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. FOLFIRINOX jest schematem o największej skuteczności w leczeniu raka trzustki, jednak jego rutynowe stosowanie w pierwszej linii CTH ogranicza jego toksyczność.</p> <p>Innym schematem wielolekowym jest skojarzenie GCB z nab-paklitakselem. terapia dwulekowa wiąże się z istotnie większą częstością neutropenii, a także polineuropatii i zespołu zmęczenia.</p> <p>Chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, ponieważ nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Jednak u wybranych chorych leczonych wcześniej GCB (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważyć zastosowanie skojarzenia FU z oksaliplatiną. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH GCB.</p> <p>Zasadniczym celem paliatywnego leczenia raka trzustki jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej RTH. U chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolyzy splotu trzewnego. W każdym przypadku należy prowadzić bardzo staranne leczenie objawowe.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2015	<p><b>Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment follow-up</b></p> <p>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowanym/ uogólnionym w drugiej linii</p> <p>Terapię drugiego rzutu raka trzustki należy rozważyć pod kątem korzyści dla pacjenta względem ryzyka. Jeśli stan ogólny pozostaje prawidłowy, biorąc pod uwagę sprzeczne wyniki dotyczące stosowania oksaliplatyny, irynotekanu liposomowego (nal-IRI), jeśli jest dostępny we wszystkich krajach, może być najlepszą opcją w leczeniu drugiej linii tych pacjentów [poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B].</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, ekspertyzy</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – Mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad</i></p> <p><i>D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane</i></p> <p><i>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, nigdy nie zalecane</i></p>
SEOM 2021	<p><b>SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020)</b></p> <p><b>[Wytyczne kliniczne SEOM – rak trzustki i rak przewodu żółciowego]</b></p> <p>FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX i/lub gemcytabina z nab-paklitaksellem – u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki ECOG = 0-1 i &lt;75 lat (poziom dowodu: I; siła rekomendacji: A)</p> <p>Gemcytabina lub gemcytabina w skojarzeniu z nab-paklitaksellem – wybrani pacjenci z ECOG=2 lub &gt;75 lat (II; B).</p> <p><b>5-FU w skojarzeniu z irynotekaniem liposomowym</b> – alternatywna opcja terapeutyczna dla pacjentów z progresją choroby po leczeniu opartym na gemcytabinie (I; A).</p> <p>Gemcytabina w skojarzeniu z nab-paklitaksellem – opcja terapeutyczna dla pacjentów po leczeniu opartym na 5-FU (II; B)</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – Dobra jakość dowodów, aby wydać rekomendację pozytywną</i></p> <p><i>B – Umiarkowana jakość dowodów, służące do wydania pozytywnej rekomendacji</i></p> <p><i>C – Niska jakość dowodów, służąca do wydania pozytywnej rekomendacji</i></p> <p><i>D – Umiarkowana jakość dowodów, służąca do wydania negatywnej rekomendacji</i></p> <p><i>E – Dobra jakość dowodów, służąca do wydania negatywnej rekomendacji</i></p> <p><i>poziom dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody pochodzące z co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego badania RCT</i></p> <p><i>II – dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji, badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego (&gt;1 ośrodek), serii rozbieżnych w czasie lub dramatycznych wyników eksperymentów bez kontroli</i></p> <p><i>III – dowody pochodzące z opinii ekspertów, na podstawie doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raportów komitetów eksperckich</i></p>

Odnalezione wytyczne kliniczne dla populacji z uogólnionym rakiem trzustki zalecają stosowanie terapii opartych na gemcytabinie i/lub nabpaklitakselu, 5-fluorouracylu, leukoworynie, oksaliplatynie i irynotekanie (schematy FOLFOX, FOLFIRINOX). W przypadku progresji choroby po terapii opartej na gemcytabinie (populacja wnioskowana) w szczególności zalecane jest stosowanie irynotekanu liposomowego, w przypadku pacjentów z dobrym stanem ogólnym (ECOG < 2).

Ocenianą technologię lekową we wnioskowanym wskazaniu zalecają 4 najnowsze wytyczne kliniczne: AHS 2020, ASCO 2020, NCCN 2021 oraz SEOM 2021, z których NCCN i SEOM podkreśla obecność silnych dowodów i jednolity konsensus.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</b>					
Leczenie objawowe	70%	20%	X	<input type="checkbox"/>	
Fluorouracyl z folinianem	30%	0	X	<input type="checkbox"/>	Chemioterapia fluorouracyłem z folinianem powoduje jedynie poprawę subiektywną

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.04.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2021.32), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: 5-fluorouracyl, oksaliplatyna oraz folinian wapnia.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Katalog chemioterapii</b>							
<b>5-fluorouracyl</b>							
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 20 ml	05909990450633	14,57	15,30	15,30	bezpłatny	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 1000 ml	05909990336258	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990477913	14,47	15,19	15,19	bezpłatny	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990477814	7,56	7,94	7,94	bezpłatny	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71	bezpłatny	0
<b>Oksaliplatyna</b>							
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 5/mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990798247	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 5/mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990798254	64,80	68,04	68,04	bezpłatny	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 5/mg/ml	1 fiol. po 40 ml	05909990827381	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Oxaliplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 5/mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	31,86	33,45	33,45	bezpłatny	0
Oxaliplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 5/mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	63,72	66,91	66,91	bezpłatny	0
Oxaliplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 5/mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	127,44	133,81	133,81	bezpłatny	0
<b>Folinian wapnia</b>							
Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05907626707564	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05907626707601	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05907626707571	35,64	37,42	37,42	bezpłatny	0
Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 35 ml	05907626707588	62,37	65,49	65,49	bezpłatny	0
Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05907626707540	10,26	10,77	10,77	bezpłatny	0
Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05907626707595	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0
Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 szt.	05909990356713	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
5-FU/LV (5-fluorouracyl/ leukoworyna)	Zdaniem ekspertów najczęściej we wskazanej populacji stosuje się schemat FOLFOX oraz schemat 5FU/LV – 11% w II linii, 19% w III linii. Najczęściej wskazywanym przez lekarzy schematem jest FOLFOX stosowany odpowiednio u 38% i 26% chorych w II i III linii leczenia. Wytyczne praktyki klinicznej jako możliwe schematy leczenia u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i po niepowodzeniu terapią opartą na gemcytabina wymieniają schematy oparte na 5FU/LV, w tym naI-IRI + 5FU/LV oraz FOLFOX. Rządziej wspomina się o FOLFIRI i FOLFIRINOX – zalecenia opierane są na dowodach naukowych niskiej jakości.	Wybór komparatorów zasadny
FOLFOX (5FU/LV + oksaliplatyna)	Dane z badania COGNOSCO pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, wskazują na brak ujednoczonego sposobu postępowania w leczeniu pacjentów w stadium uogólnionym – najczęściej stosuje się terapie oparte na 5- fluorouracylu. Najczęściej stosowanym schematem jest FOLFOX, następnie FOLFIRINOX, FOLFIRI oraz 5FU/LV. Wszystkie schematy są finansowane ze środków publicznych. Dla schematów FOLFOX oraz 5FU/LV przeprowadzono badania randomizowane z populacją docelową – 5FU/LV porównywano bezpośrednio z wnioskowaną technologią. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowanej technologii spodziewane jest zastępowanie nią schematów wykorzystywanych najczęściej, tj. FOLFOX i 5FU/LV.	

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego przedstawia wyniki ankiety przeprowadzonej u lekarzy, dotyczącej rozpowszechnienia stosowanych terapii we wnioskowanym wskazaniu. Poza omawianymi komparatorami, wskazywane również były schematy FOLFIRI (stosowane w II linii w 20%, w III linii 24%) oraz FOLFIRINOX (I linii 15%, III linii 1%). W przypadku protokołów FOLFIRI i FOLFIRINOX stwierdzono brak wiarygodnych źródeł dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną stosowania w II linii leczenia. W związku z tym, wnioskodawca uznał powyższe schematy jako terapie eksperymentalne.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił 11 schematów terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce. Należą do nich terapie oparte na gemcytabinie, 5FU/LV i oksaliplatinie. Koszty związane z ich stosowaniem przedstawiono jako „koszty pozostałych leków”. Szczegóły zostały opisane w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy, nal-IRI) w skojarzeniu z 5FU/LV (5-fluorouracyl + leukoworyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki (mPC) z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (GEM w monoterapii lub terapii skojarzonej), stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki (populacja docelowa – populacja zgodna z zapisami proponowanego programu lekowego)”

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie (w monoterapii lub terapii skojarzonej) stosowanej w stadium uogólnionego gruczolakoraka trzustki	odsetek pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki stanowił <70%, a autorzy nie zaprezentowali wyników analizy w warstwach	dopuszczalne było włączenie badań z populacją z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki oraz po więcej niż jednej wcześniej stosowanej linii leczenia
Interwencja	Preparat Onivyde pegylated liposomal (liposomowy irynotekan) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną (5FU/LV), stosowany w schemacie dawkowania zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).	niepełny schemat leczenia z modyfikacją polegającą na usunięciu $\geq 1$ składnika droga podania poszczególnych składników inna niż dożylna	Brak uwag
Komparatory	Chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>5FU/LV (5-fluorouracyl + leukoworyna),</li> <li>FOLFOX (5FU/LV + oksaliplatyna).</li> </ul> Kryterium włączenia spełniają wszystkie badania, w których stosowano schematy zawierające wymienione powyżej kombinacje leków, niezależnie od zastosowanego protokołu dawkowania.	droga podania poszczególnych składników inna niż dożylna	Różnice w sposobie dawkowania komparatorów może stanowić ograniczenie dla miarodajnego porównania z wnioskowaną interwencją
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),</li> <li>punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR, CBR),</li> <li>jakość życia (QoL),</li> <li>profil bezpieczeństwa (AE, SAE, i in.)</li> </ul>	-	brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane (RCT),</li> <li>• badania nierandomizowane (nRCT): eksperymentalne i nieeksperymentalne,</li> <li>• przeglądy systematyczne,</li> <li>• badania przeprowadzone u ludzi,</li> <li>• badania opublikowane w języku polskim lub angielskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opisy pojedynczych przypadków (<math>\leq 5</math> pacjentów),</li> <li>• badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakt i/lub poster)</li> </ul>	brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w MEDLINE (przez PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL, CDSR, DARE), rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov), stronach internetowych, towarzystw naukowych (ASCO, ESMO, PTOK, PUO), stron internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, WHO) oraz strony producentów leków (Servier, Sanofi, Teva, Sandoz). Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka, poprawność zapisu słów kluczowych i zasadność użycia operatorów logicznych została zweryfikowana przez drugiego analityka wnioskodawcy. Ostatniego wyszukiwania dokonano

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano prawidłowo, poprzez połączenie słów kluczowych dla komparatorów i populacji. Wnioskodawca opisując przebieg wyszukiwania badań klinicznych stwierdza „w pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorowi” – podczas weryfikacji analizy klinicznej analitycy stwierdzili brak zastosowania haseł związanych z interwencją w historii kwerend udostępnionych przez wnioskodawcę.

Selekcja badań klinicznych na wszystkich etapach dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków wnioskodawcy. Etap I polegał na weryfikacji tytułów i abstraktów – do dalszej części selekcji włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przez któregokolwiek z analityków. Następnie weryfikowano badania w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II). W przypadku niezgodności stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. Stopień zgodności pomiędzy analitykami ostatecznie wynosił 100%. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące w bazach Medline przez PubMed, Embase przez Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 7.05.2021 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie Yoo 2019, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Wnioskodawca w piśmie dotyczącym odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analiz zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego, niewłączenie niniejszego badania uzasadnił w następujący sposób: „Wymienione przez agencję badanie Yoo 2019 zaprojektowano jako retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków) przeprowadzone dla skuteczności i bezpieczeństwa nal-IRI + 5FU/LV bez grupy kontrolnej. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy klinicznej (Rozdz. 3.2. AKL wnioskodawcy), w odniesieniu do badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, w pierwszej kolejności poszukiwano prac bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję ze schematem 5FU/LV lub FOLFOX. Z uwagi na identyfikację w ramach przeglądu systematycznego prac umożliwiających bezpośrednie porównanie interwencji z komparatorami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Kieler 2019), badania jednoramienne były wykluczane z analizy klinicznej, ze względu dużo mniejszą wiarygodność potencjalnego porównania pośredniego w obliczu istnienia danych bezpośrednich. Wobec powyższego, praca Yoo 2019 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej, z uwagi na jej jednoramienny charakter”. Analitycy Agencji zdecydowali o omówieniu wyników badania w rozdziale 4.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł niniejszej AWA.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego włączono następujące badania:

- 1 badanie RCT NAPOLI-1 – porównanie bezpośrednie nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV, opisane w 67 publikacjach,

- 2 badania RCT – porównanie bezpośrednio FOLFOX vs. 5FU/LV – CONKO-003 (opisane w 1 publikacji) oraz PANCREOX (4 publikacje). W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących nal-IRI + 5FU/LV z FOLFOX, zostały załączone w celu wykonania porównania pośredniego z wnioskowaną technologią poprzez wspólne ramię referencyjne – 5FU/LV,
- 1 badanie RWD – porównanie nal-IRI + 5FU/LV vs. FOLFOX – Kieler 2019 (2 publikacje).

NAPOLI-1 to randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie 3 fazy, do których włączono 417 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii oparta na gemcytabinie. Przebieg badania opierał się na dwóch protokołach P1 oraz P2. Protokół 1 zakładał ocenę skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii nal-IRI z terapią 5FU/LV. W ramach protokołu 2 utworzono trzecie ramię – nal-IRI + 5FU/LV. Analizę statystyczną dla porównania ocenianej interwencji z terapią 5FU/LV wykonano jedynie dla populacji wprowadzonej według P2.

W badaniu nie opisano metody randomizacji, zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą systemu IVRS. Została ona przeprowadzona w stosunku 1:1 ze stratyfikacją uwzględniającą początkowe stężenie albumin ( $\geq 40$  g/l lub  $< 40$  g/l), stan ogólny według klasyfikacji Karnofsky'ego (70 i 80 lub  $\geq 90\%$ ) oraz pochodzenie etniczne pacjentów (rasa kaukaska lub azjatycka lub inna).

CONKO-003 oraz PANCREOX to randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badania 3 fazy, do których włączono odpowiednio 168 oraz 108 pacjentów. Randomizację w obu badaniach przeprowadzono ze stratyfikacją. W badaniu CONKO-003 stratyfikacja uwzględniała obecność przerzutów, czas trwania terapii gemcytabina w pierwszej linii ( $< 3$ , 3-6,  $> 6$  miesięcy) oraz stan ogólny według klasyfikacji Karnofsky'ego (od 70 do 80% lub od 90 do 100%). W badaniu PANCREOX uwzględniała wiek ( $< 70$ ,  $\geq 70$  lat), płeć, ECOG (0, 1 lub 2) oraz obecność przerzutów na wątrobę. Opis zastosowanej metody randomizacji zamieszczono jedynie w badaniu CONKO-003 – metoda komputerowa. W związku z wykazaną heterogenicznością badań PANCREOX i CONKO-003 wnioskodawca zrezygnował z wykonania porównania pośredniego ocenianej interwencji oraz schematu FOLFOX. W ramach porównania nal-IRI ze schematem FOLFOX wnioskodawca przedstawił wyniki badania retrospektywnego z rzeczywistej praktyki klinicznej Kieler 2019.

Kieler 2019 jest jednoośrodkowym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym oceniającym terapię nal-IRI + 5FU/LV w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, stosowanej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym i uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie. Dodatkowo celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nal-IRI + 5FU/LV ze schematami opartymi na oksaliplatynie i fluoropirymidynie (5FU/LV + OXA).

W ramach wyszukiwania publikacji wtórnych odnaleziono 7 opracowań wtórnych (8 publikacji), skupiających się na leczeniu raka trzustki: Petrelli 2017, Vogel 2016, Garcia 2017, Sonbol 2017, Frampton 2020, Koeller 2020, Wainberg 2020.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>NAPOLI-1</b> <b>Wang-Gillam 2016</b> <b>Wang-Gillam 2016b</b> <b>Wang-Gillam 2019</b> <b>Chen 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Merrimack Pharmaceuticals	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne trzeciej fazy prowadzone w grupach równoległych <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 25 miesięcy <u>Czas trwania badania:</u> listopad 2011 r. – październik 2015 r. (rzeczywista data zakończenia badania) <u>Interwencja/ ramiona badania:</u> Ramię A: <ul style="list-style-type: none"> <li>Onivyde (trójwodny chlorowoderek) podawany w odstępach 3-tygodniowych w dawce 120 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie</li> </ul> Ramię B: <ul style="list-style-type: none"> <li>5-fluorouracyl podawany w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup>, przez 4 tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy, w cyklu 6-tygodniowym, dożylnie</li> <li>Leukoworyna podawana w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>, przez 4 tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy, w cyklu 6-tygodniowym, dożylnie</li> </ul> Ramię C: <ul style="list-style-type: none"> <li>Onivyde (trójwodny chlorowoderek) podawany w odstępach 3-tygodniowych w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie</li> <li>5-fluorouracyl podawany w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup>, co 2 tygodnie, dożylnie</li> <li>Leukoworyna podawana w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>, co 2 tygodnie, dożylnie</li> </ul> Wyniki przedstawiono dla dwóch rodzajów analiz: ITT oraz PP.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: ≥18 lat;</li> <li>Gruzołakorak egzokryny trzustki, potwierdzony badaniami histologicznymi lub cytologicznymi;</li> <li>potwierdzona choroba przerzutowa;</li> <li>udokumentowana progresja choroby po terapii opartej na gemcytabinie;</li> <li>wynik w skali Karnofsky'ego ≥70;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie wątroby;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie nerek.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywny rzut na ośrodkowy układ nerwowy;</li> <li>istotne klinicznie zaburzenia żołądkowo-jelitowe;</li> <li>ciężkie tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w okresie krótszym niż 6 miesięcy przed włączeniem;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca klasy NYHA III lub IV, komorowe zaburzenia rytmu lub niekontrolowane ciśnienie krwi;</li> <li>trwająca infekcja lub gorączka;</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Protokół 1: Grupa A: 33 Grupa B: 30  Protokół 2: Grupa A: 118 Grupa B: 119 Grupa C: 117	<u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite <u>Pozostałe (wybrane):</u> PFS, ORR, TTF, % pacjentów z redukcją wynoszącą co najmniej 50% markera CA 19-9, % pacjentów z CBR (liczba pacjentów, u których wystąpił i został utrzymany przez 4 kolejne tygodnie przynajmniej jeden z poniższych warunków: zmniejszenie intensywności bólu przy jednoczesnej stabilizacji lub zmniejszeniu dawki leków przeciwbólowych, zmniejszeniu lub stabilizacji nasilenia bólu, poprawa stanu ogólnego wg KPS przy stabilizacji lub zmniejszeniu nasilenia bólu), jakość życia na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>EORC-QLQ-C30,</li> <li>TOX – okres, w którym pacjenci doświadczają toksyczności związanej z leczeniem – AE stopnia ≥3</li> <li>TWIST – okres, w którym pacjenci nie doświadczają AE stopnia ≥3 oraz nie dochodzi u nich do progresji choroby – inaczej jest to czas przed progresją bez AE stopnia ≥3</li> <li>REL – okres, w którym pacjenci doświadczają progresji choroby</li> <li>Q-TWIST – czas skorygowany o jakość życia przy braku objawów progresji choroby</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention to treat);</p> <p>PP – analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem leczenia (ang. per protocol)</p>		
<p><b>PANCREOX</b> <b>Gill 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie trzeciej fazy, prowadzone w grupach równoległych</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące (2 lata dla mediany przeżycia całkowitego)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> lipiec 2010 r. – październik 2013 r.</p> <p><u>Interwencja/ ramiona badania:</u> Ramię A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-fluorouracyl podawany w bolusie w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia, następnie 2 400 mg/m<sup>2</sup> podawany dożylnie przez 46 godzin – w cyklu 2-tygodniowym;</li> <li>• leukoworyna podawana dożylnie w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w cyklu 2-tygodniowym.</li> </ul> <p>Ramię B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-fluorouracyl podawany w bolusie w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia, następnie 2 400 mg/m<sup>2</sup> podawany dożylnie przez 46 godzin – w cyklu 2-tygodniowym;</li> <li>• leukoworyna podawana dożylnie w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w cyklu 2-tygodniowym.</li> <li>• oksaliplatyna podawana w dawce 85 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, w cyklu 2-tygodniowym</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: ≥18 lat;</li> <li>• Gruczolakorak egzokryny trzustki, potwierdzony badaniami histologicznymi lub cytologicznymi;</li> <li>• potwierdzona choroba przerzutowa lub miejscowo zaawansowana;</li> <li>• udokumentowana progresja choroby po terapii opartej na gemcytabinie;</li> <li>• ostatnia dawka gemcytabiny co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania</li> <li>• potwierdzona progresja choroby za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w ciągu 4 tygodni przed włączeniem;</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie wątroby;</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie nerek.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa &gt; stopień 1;</li> <li>• ECOG &gt; 2;</li> <li>• Poważna arytmia serca, cukrzyca lub poważna aktywna infekcja lub inna aktywna choroba, która w opinii badacza wyklucza udział w badaniu;</li> <li>• Niedokrwistość złośliwa lub inna niedokrwistość megaloblastyczna z niedoborem witaminy B12</li> <li>• Przebyte (powyżej 5 lat) lub obecne nowotwory złośliwe innego pochodzenia w ciągu ostatnich 5 lat</li> <li>• Brak fizycznej integralności górnego odcinka przewodu pokarmowego, klinicznie istotny zespół</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> PFS</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> ORR, Czas odpowiedzi na leczenie, DCR (% pacjentów, którzy wykazują CR, PR lub SD), mediana przeżycia całkowitego</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>złego wchłaniania lub niemożność przyjmowania leków doustnych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alergia na oksaliplatynę lub inne związki platyny, na 5-FU, na LV lub na jakiegokolwiek składniki preparatów lub pojemników</li> <li>• Ciężka niewydolność nerek (ClCr &lt; 50 ml/min)</li> <li>• Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> <li>• Pacjenci (mężczyźni lub kobiety) z potencjałem rozrodczym, którzy nie stosują przyjętej i skutecznej metody antykoncepcji (definicja „skutecznej metody antykoncepcji” będzie oparta na ocenie badaczy)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ramię A: 54 Ramię B: 54</p>	
<p><b>CONKO-003</b> <b>Oettle 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> CONKO-Studengruppe</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie trzeciej fazy, prowadzone w grupach równoległych</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 9 lat</p> <p><u>Interwencja/ ramiona badania:</u> Ramię A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-fluorouracyl podawany w dawce 2 000 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, w dniu 1, 8, 15, 22, następnie 3 tygodnie przerwy, w cyklu 6-tygodniowym;</li> <li>• Kwas folinowy podawany w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, w dniu 1, 8, 15, 22, następnie 3 tygodnie przerwy, w cyklu 6-tygodniowym.</li> </ul> <p>Ramię B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-fluorouracyl podawany w dawce 2 000 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, w dniu 8, 22, następnie 3 tygodnie przerwy, w cyklu 6-tygodniowym;</li> <li>• Kwas folinowy podawany w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, w dniu 8, 22, następnie 3 tygodnie przerwy, w cyklu 6-tygodniowym.</li> <li>• oksaliplatyna podawana w dawce 85 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, w dniu 8, 22, następnie 3 tygodnie przerwy, w cyklu 6-tygodniowym.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;18 lat</li> <li>• pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, u których doszło do po terapii opartej na gemcytabinie.</li> <li>• wynik w skali Karnofsky'ego ≥70;</li> <li>• zmiana referencyjna mierzalna dwuwymiarowo, odpowiednie wartości laboratoryjne dla hematologii (liczba białych krwinek &gt; 3,5×10<sup>9</sup>/l, liczba płytek &gt;100×10<sup>9</sup>/l), czynność nerek (klirens kreatyny &gt;30 ml/min) i czynność wątroby (aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa &lt; 2,5x górnej granicy normy, a w przypadku przerzutów do wątroby &lt;5x GGN)</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> pacjenci, którzy mieli jakiegokolwiek ciężki współistniejący stan chorobowy zakłócający planowaną terapię, poważną chorobę serca, neuropatię czuciową/ruchową &gt; stopnia 2 lub mieli przebyte lub obecne nowotwory złośliwe o innym pochodzeniu; poza tym wykluczono kobiety w ciąży lub karmiące.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ramię A: 84 Ramię B: 76</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Przeżycie całkowite (OS)</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> PFS, tolerancja terapii</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kieler 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  brak</p>	<p>Jednoośrodkowe, badanie retrospektywne, dwuczęściowe – jednoramiennie na-IRI + 5FU/LV oraz dwuramiennie, porównanie bezpośrednie na-IRI + 5FU/LV z FOLFOX  <u>Czas trwania badania:</u>  styczeń 2012 – sierpień 2018  <u>Interwencja/ ramiona badania:</u>  na-IRI (trójwodny chlorowodorek) podawany w odstępach 3-tygodniowych w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie  5FU/LV, oksaliplatyna – brak danych</p>	<p>W opisie badania nie przedstawiono kryterium włączenia i wyłączenia pacjentów do badania. Poniżej przedstawiono charakterystykę populacji:  I część badania, opis terapii na-IRI + 5FU/LV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I. pacjentów: 52</li> <li>• mediana wieku: 64,6 [58,9 - 73,1]</li> <li>• % płci żeńskiej: 62</li> <li>• gruczolakorak trzustki z przerzutami: 92%</li> <li>• wszyscy pacjenci leczeni wcześniej gemcytabiną</li> </ul> <p>II część badania, porównanie bezpośrednie na-IRI +5FU/LV z FOLFOX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I. pacjentów: 61 (na-IRI: 30; FOLFOX: 31)</li> <li>• mediana wieku: 66 [59 – 73]</li> <li>• % płci żeńskiej: na-IRI 60; FOLFOX 52</li> <li>• gruczolakorak trzustki z przerzutami: na-IRI 93%; FOLFOX 100%</li> <li>• wszyscy pacjenci leczeni wcześniej gemcytabiną</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u>  PFS, OS, odpowiedź na leczenie, ORR, DCR</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale C.1 Aneksu AKL wnioskodawcy, pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale C.1 Aneksu AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań. Jakość badań randomizowanych została sprawdzona za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (Aneks C.3 AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR II (Aneks C.5 AKL wnioskodawcy). Natomiast badanie RWD, kohortowe zostało ocenione za pomocą skali NOS (Aneks C.4 AKL wnioskodawcy).

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach NAPOLI-1, PANCREOX oraz CONKO-003 zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości analizowanych obszarów. Wysokie ryzyko błędu w obu pracach przypisano w obszarze zaślepienia pacjentów oraz personelu medycznego, jak i osób oceniających wyniki badań. Wnioskodawca argumentuje pomijalność wpływu braku zaślepienia na jakość badania obiektywną naturą punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite. Analitycy Agencji uważają, że świadomość pacjentów i personelu mogła mieć istotny wpływ na wyniki badań. Do badań NAPOLI-1 oraz CONKO-003 wnioskodawca ocenił, że można mieć pewne zastrzeżenia, dla badania PANCREOX oszacowano wysokie ryzyko błędu systematycznego. Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane przez analityków stanowisko z AKL wnioskodawcy, dotyczące jakości badań.

**Tabela 13. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityków Agencji**

Rodzaj błędu	Badanie		
	NAPOLI-1	PANCREOX	CONKO-003
proces randomizacji	niskie	brak informacji	niskie
ukrycie kodu alokacji	niskie	brak informacji	brak informacji
zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	brak zaślepienia	brak zaślepienia	brak zaślepienia
zaślepienie oceny wyników	prawdopodobnie brak zaślepienia	prawdopodobnie brak zaślepienia	prawdopodobnie brak zaślepienia
odstępstwa od przypisanych interwencji	prawdopodobnie tak	brak	brak
wpływ odstępstw na wyniki	prawdopodobnie nie – pojedyncze przypadki	niskie	niskie
kompletność danych	niskie	niskie	dane dla prawie wszystkich uczestników badania (96%)
pomiar punktów końcowych	niskie, brak zaślepienia nie wpływa na ocenę obiektywnego punktu końcowego – przeżycie całkowite	brak zaślepienia oceniającego wyniki może mieć wpływ na ocenę progresji pacjenta	niskie, zgodnie z techniką i w czasie zdefiniowanym w protokole
selektywne raportowanie wyników	niskie	Brak szczegółowych informacji dotyczących analizy statystycznej wyników, przy czym badanie zostało zakończone przedwcześnie.	niskie

Badanie RWD Kieler 2019 również zostało poddane ocenie przez wnioskodawcę korzystając z 9-punktowej skali oceny wiarygodności badań dla efektywności rzeczywistej zaprojektowanych jako badania kohortowe (NOS). Badanie porównujące nal-IRI + 5FU/LV z FOLFOX oceniono na 9/9 punktów.

Wnioskodawca przeprowadził ogólną ocenę siedmiu opracowań wtórnych włączonych do analizy (opisane w rozdziale 4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niniejszej AWA) w skali AMSTAR II. Stwierdzono, że wszystkie z nich cechowały się krytycznie niską wiarygodnością. Analitycy Agencji dokonali oceny przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR II i zgadzają się z przedstawioną przez wnioskodawcę oceną jakości badań. Ewaluacja jakości badań została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych HTA. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w rozdziale Aneksu C.5 AKL wnioskodawcy.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. AKL wnioskodawcy):**

- „Zakwalifikowane do analizy klinicznej główne badanie kliniczne (NAPOLI-1) przeprowadzono w populacji nieco szerszej aniżeli populacja docelowa, z tego względu analizę wyników przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej, jak również w populacji docelowej. W badaniu NAPOLI-1 87% (wartość dla grup uwzględnionych w niniejszej analizie) stanowili pacjenci leczeni wcześniej, co najmniej jedną linią terapii w stadium choroby uogólnionej, podczas gdy 13% otrzymywało gemcytabinę na wcześniejszych stadiach choroby.”
- „Wyniki badania NAPOLI-1 w populacji docelowej raportowano tylko dla jednego punktu końcowego, którym była ocena przeżycia całkowitego (OS) (...)”
- „Wobec braku badań bezpośrednio porównujących nal-IRI + 5FU/LV z FOLFOX na poziomie badań eksperymentalnych, konieczne było rozważenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem. Ze względu na heterogeniczność charakterystyk wyjściowych pacjentów oraz schematów dawkowania w badaniach dla FOLFOX (PANCREOX, CONKO-003) i nal-IRI + 5FU/LV (NAPOLI-1), a także sprzeczne wyniki uzyskane w ramieniu referencyjnym badań dla FOLFOX w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego uznano za niemożliwe. Tym samym porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji względem schematu FOLFOX przeprowadzono w oparciu o dowody o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).”
- „Zakwalifikowane do analizy badanie obserwacyjne (Kieler 2019) dla porównania nal-IRI + 5FU/LV względem schematów opartych OXA i fluoropirymidyny (najpewniej FOLFOX) przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa. Zidentyfikowane rozbieżności dotyczyły przede wszystkim włączenia do badania pacjentów w stadium miejscowo zaawansowanym oraz brak informacji w jakim stadium pacjenci otrzymywali terapię opartą o gemcytabinę. Ponadto w badaniu nie podano szczegółowych schematów dawkowania ocenianych interwencji, w tym grupę komparatora opisywano jako schemat oksaliplatyny z fluoropirymidynami. Z uwagi na szerokie rozpowszechnienie terapii FOLFOX w praktyce klinicznej oraz powoływanie się autorów pracy na wyniki badań dla tego schematu wg różnych protokołów dawkowania uznano, że w grupie komparatora pacjenci najpewniej otrzymywali schemat FOLFOX (...)”
- Schemat leczenia w badaniu Kieler 2019 nie został dokładnie opisany. Był on oparty na oksaliplatynie i fluoropirymidynie założono, że jest to schemat FOLFOX. W badaniu nie podano również szczegółów dotyczących sposobu dawkowania nal-IRI+ 5FU/LV oraz OXA w skojarzeniu z fluoropirymidynami. „W niniejszej analizie klinicznej założono, że terapia stosowana w grupie komparatora będzie w głównej mierze odpowiadająca schematowi FOLFOX”.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Nie zidentyfikowano

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych (np. w badaniu PANCREOX) (...)”
- „W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W analizach wnioskodawcy nie wskazano przy podawanych wynikach bezpośrednich odwołań bibliograficznych odnoszących się do publikacji źródłowych, utrudniając lub uniemożliwiając weryfikację analityków pod względem poprawności metodologii oraz obliczeń.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

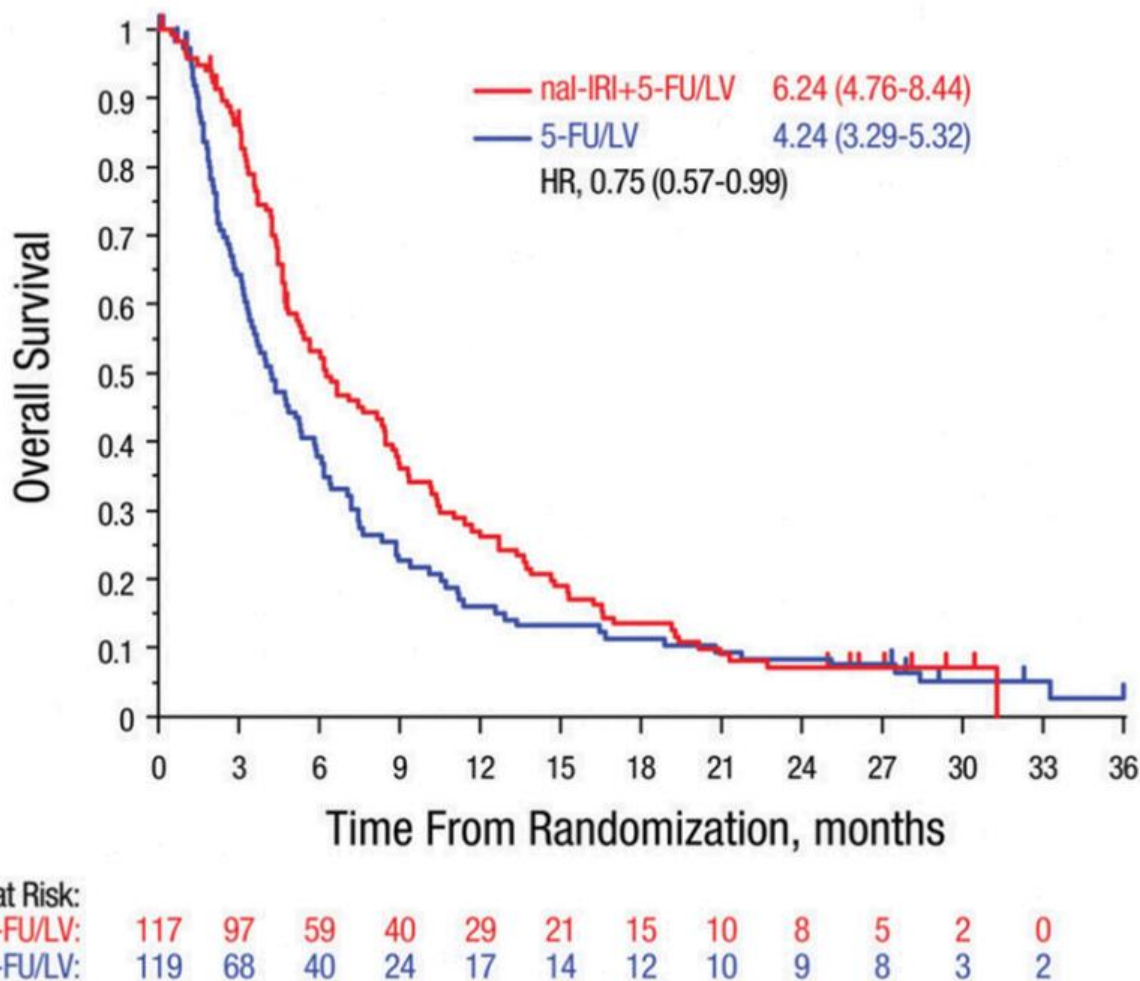
#### **Porównanie bezpośrednie nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU-LV.**

NAPOLI-1 jest wielośrodowym badaniem randomizowanym 3 fazy, niezaślepionym, w którym oceniano schemat nal-IRI + 5FU/LV. Według pierwszego protokołu badanie miało porównywać stosowanie irynotekanu nanoliposomalnego w monoterapii ze schematem 5FU/LV. W ramach drugiego protokołu stworzono trzecie ramię polegające na podawaniu ocenianej interwencji w skojarzeniu z 5FU/LV. Populację stanowili pacjenci z uogólnionym rakiem trzustki po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją, uwzględniając początkowe stężenie albumin ( $\geq 40$  g/l vs  $< 40$  g/l), stan ogólny pacjenta według klasyfikacji Karnofsky'ego (70 i 80 vs.  $\geq 90\%$ ) i pochodzenie etniczne (rasa kaukaska, azjatycka, pozostałe). Wyniki dla punktów końcowych badania NAPOLI-1 analizowano dla populacji:

- ITT (*intention to treat*) – wszyscy zrandomizowani pacjenci lub
- PP (*per protocol*) – pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania, byli leczeni zgodnie z randomizacją oraz otrzymali  $\geq 80\%$  protokołowanej dawki podczas pierwszych 6 tyg. trwania badania, z nie więcej niż 1 redukcją dawki, a także nie otrzymali zdefiniowanego protokołem niedozwolonego leczenia

#### **Przeżycie całkowite (OS) nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV**

Wyniki analiz cząstkowych dla pierwszorzędownego punktu końcowego przeżycia całkowitego pacjentów wskazują na wydłużenie przeżycia populacji leczonej terapią skojarzoną nal-IRI + 5FU/LV o 2 miesiące względem komparatora. Najnowsza analiza Wang-Gillam 2019 wykazała HR = 0,75 z istotną statystycznie przewagą ocenianej interwencji nad komparatorem. Wynik ten świadczy o zmniejszeniu ryzyka zgonu o 25%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite - porównanie bezpośrednie nal-IRI+5FU/LV vs. 5FU/LV [NAPOLI-1]

Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS) porównanie bezpośrednie nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV [NAPOLI-1]

Analiza cząstkowa	Mediana (mies.) [95% CI]		HR (95% CI)	Wartość p
	nal-IRI + 5FU/LV N=117	5FU/LV N=119		
Analiza I: Wang-Gillam 2016 po 313 zgonach OB/OL: ≤25 mies.	6,1 [4,8; 8,9]	4,2 [3,3; 5,3]	0,67 [0,49; 0,92]	0,012
Analiza II*	6,1 [4,8; 8,5]	4,2 [3,3; 5,3]	0,68 [0,50; 0,93]	0,014
Analiza III: Wang-Gillam 2016b po 378 zdarzeniach OL ≤115 tyg.	6,2 [4,8; 8,4]	4,2 [3,3; 5,3]	0,75 [bd]	0,0417
Analiza IV: Wang-Gillam 2019 po 382 zdarzeniach OB/OL≤127 tyg.	6,2 [4,8; 8,4]	4,2 [3,3; 5,3]	0,75 [0,57; 0,99]	0,039

\*wyn ki przedstawione w Tabeli 9. s. 35 AKL wnioskodawcy

W publikacji Wang-Gillam 2019 przedstawiono stosunek przeżycia całkowitego w 6. i 12. miesiącu okresu obserwacji. Zarówno w 6., jak i 12. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia było wyższe w grupie otrzymującej nal-IRI + 5FU/LV niż w grupie otrzymującej 5FU/LV.

Wykazano o 33% mniejsze ryzyko zgonu pacjentów stosujących terapię nal-IRI + 5FU/LV (HR = 0,67) porównując obie terapie w grupie chorych po co najmniej jednej wcześniej stosowanej linii leczenia.

Tabela 15. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego OS w 6. i 12. miesiącu [NAPOLI-1]

Okres obserwacji (mies.)	OS % [95% CI]	
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
6	53 [44; 62]	38 [29; 47]
12	26 [18; 35]	16 [10; 24]

Tabela 16. Przeżycie całkowite w podgrupach – porównanie bezpośrednie nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV [NAPOLI-1]

I. wcześniejszych terapii	OS		HR [95% CI]	Wartość p**
	nal-IRI + 5FU/LV n/N	5FU/LV n/N		
0	10/15	1/15	0,68 [0,28; 1,64]	0,996
1	40/62	47/67	0,66 [0,43; 1,00]	
≥2	25/40	23/37	0,68 [0,38; 1,20]	
≥1	65/102	70/104	<b>0,67 [0,47; 0,94]*</b>	0,975^

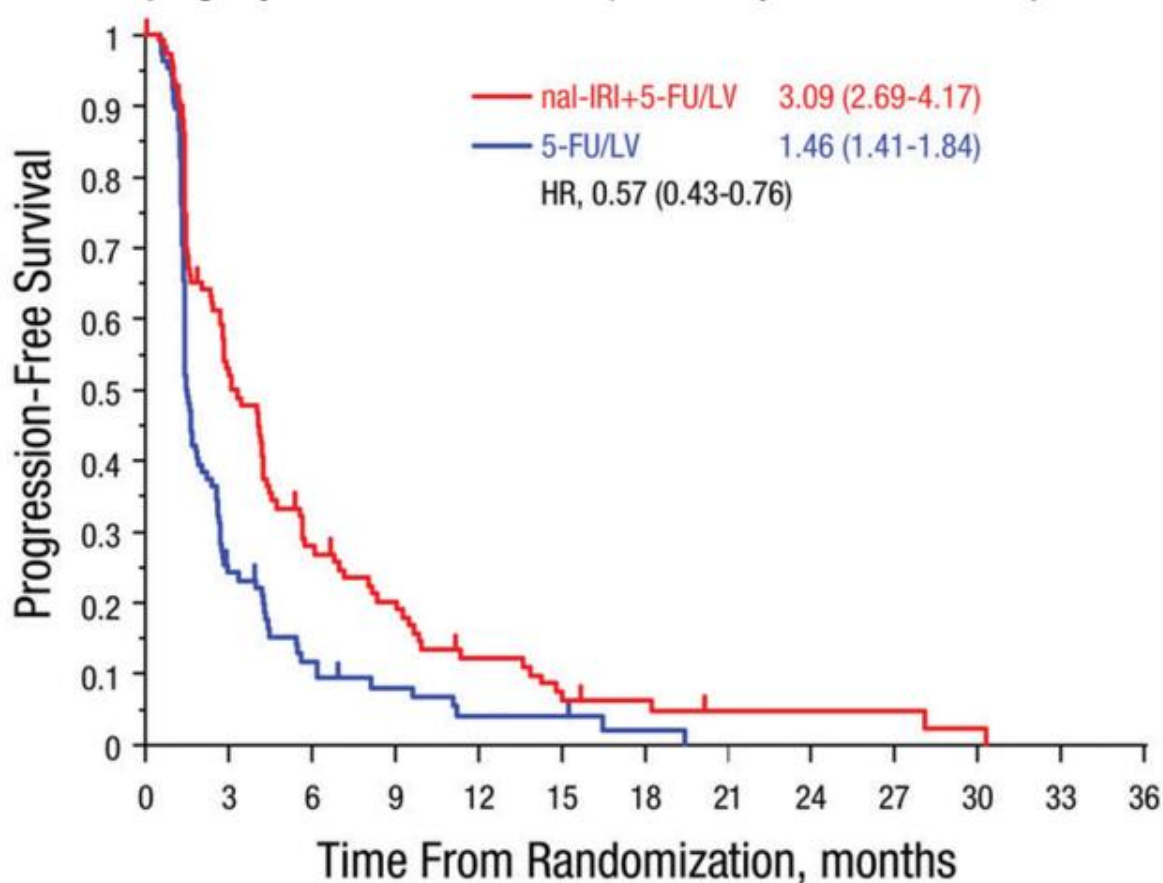
\*obliczenia własne wnioskodawcy

\*\*wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji)

^p dla porównania pomiędzy podgrupami 0 i ≥1 (test interakcji)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dla drugorzędowego punktu końcowego przeżycie wolne od progresji PFS wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV wiązało się z wydłużeniem okresu przeżycia wolnego od progresji o średnio 1,6 miesiąca. Wynik hazardu względnego dla najnowszej analizy cząstkowej (HR = 0,57) świadczy o 43-procentowej redukcji ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu do grupy 5FU/LV.



Number at Risk:												
nal-IRI+5-FU/LV:	117	50	26	18	10	5	4	2	2	2	1	
5-FU/LV:	119	23	10	6	3	3	1	0	0	0	0	

Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji w badaniu NAPOLI-1 [Wang-Gillam 2019] (po 382 zdarzeniach)

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji – porównanie bezpośrednie nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV [NAPOLI-1]

Analiza cząstkowa	PFS - mediana (mies.) [95% CI]		HR [95% CI]	Wartość p
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV		
Analiza I: Wang-Gillam 2016 po 313 zgonach OB/OL: ≤25 mies.	3,1 [2,7; 4,2]	1,5 [1,4; 1,8]	<b>0,56 [0,41; 0,75]</b>	0,0001
Analiza III: Wang-Gillam 2016b po 378 zdarzeniach OL ≤115 tyg.	3,1 [2,7; 4,2]	1,5 [1,4; 1,8]	<b>0,56 [bd]</b>	<0,0001
Analiza IV: Wang-Gillam 2019 po 382 zdarzeniach OB/OL≤127 tyg.	3,1 [2,7; 4,2]	1,5 [1,4; 1,8]	<b>0,57 [0,43; 0,76]</b>	<0,001

**Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach – porównanie bezpośrednio na-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV [NAPOLI-1]**

I. wcześniejszych terapii	na-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		HR [95% CI]	Wartość p*	Wartość p**
	N	mediana (mies.) [95% CI]	N	mediana (mies.) [95% CI]			
0-1	77	2,89 [2,40; 4,34]	82	1,46 [1,38; 1,87]	<b>0,51 [0,35; 0,73]</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,476
≥2	40	4,01 [1,41; 4,53]	37	1,56 [1,35; 2,66]	0,65 [0,37; 1,14]	0,13	

\*wartości raportowane przez autorów badania

\*\*wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji)

W grupie na-IRI + 5FU/LV wystąpiło większe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 3. miesiącu w porównaniu do grupy 5FU/LV (57% [47; 66] vs. 26% [18; 35]).

**Odpowiedź na leczenie**

Wyniki analiz cząstkowych wskazują, że odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) w grupie stosującej na-IRI + 5FU/LV był 17-krotnie wyższy niż w grupie 5FU/LV (17% vs 1%). Wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter częściowej odpowiedzi na leczenie (PR). Wykazano, że w grupie leczonej na-IRI + 5FU/LV istotnie statystycznie niższe było ryzyko progresji choroby (PD) niż w grupie leczonej według schematu 5FU/LV. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie stabilizacji choroby (SD). Zaobserwowano znamienne statystycznie przewagę na-IRI + 5FU/LV nad grupą kontrolną w zakresie współczynnika kontroli choroby (DCR), definiowanego jako odsetek z liczby pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią (CR + PR) oraz chorobą stabilną (+SD), oraz pacjentów z odpowiedzią typu opisaną jako non-CR/nonPD (+nCR/nPD). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 19. Odpowiedź na leczenie, porównanie bezpośrednio na-IRI+5FU/LV vs. 5FU/LV w badaniu NAPOLI-1**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
	na-IRI+5FU/LV	5FU/LV	na-IRI+5FU/LV vs. 5FU/LV		
<b>Analiza I: Wang-Gillam 2016, po 313 zgonach OB./OL ≤25 mies.</b>					
ORR	19/117 (16)	1/119 (1)	<b>19,32 [2,62; 142,03]</b>	<b>NNT = 7 [5; 12]</b>	<0,0001
CBR	11/78 (14)	7/60 (12)	1,21 [0,50; 2,93]	0,02 [-0,09; 0,14]	0,80
CR	0/117 (0)	0/119 (0)	nd	nd	nd
PR	9/117 (8)	1/119 (0)	<b>9,15 [1,18; 71,12]</b>	<b>NNT = 15 [9; 58]</b>	0,01
nCR/nPD	3/117 (3)	2/119 (2)	1,53 [0,26; 8,96]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
SD	47/117 (40)	26/119 (22)	<b>1,84 [1,23; 2,76]</b>	<b>NNT = 6 [4; 15]</b>	bd
PD	35/117 (30)	56/119 (47)	<b>0,64 [0,45; 0,89]</b>	<b>NNT = 6 [4; 21]</b>	bd
<b>Analiza III: Wang-Gillam 2016b po 378 zdarzeniach, OL ≤115 tyg.</b>					
ORR	20/117 (17)	1/119 (1)	<b>20,34 [2,77; 149,12]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	<0,001
CR	0/117 (0)	0/119 (0)	nd	nd	nd
PR	20/117 (17)	1/119 (1)	<b>20,34 [2,77; 149,12]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	bd
nCR/nPD	3/117 (3)	2/119 (2)	1,53 [0,26; 8,96]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
SD	39/117 (33)	26/119 (22)	<b>1,53 [1,00; 2,34]</b>	<b>NNT = 9 [5; 598]</b>	bd
PD	34/117 (29)	56/119 (47)	<b>0,62 [0,44; 0,87]</b>	<b>NNT = 6 [4; 18]</b>	bd
<b>Analiza IV: Wang-Gillam 2019, po 382 zdarzeniach, OB/OL ≤127 tyg.</b>					
ORR	20/117 (17)	1/119 (1)	<b>20,34 [2,77; 149,12]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	<0,001
DCR	61/117 (52)	29/119 (24)	<b>2,14 [1,49; 3,07]</b>	<b>NNT = 4 [3; 7]</b>	bd

PR	20/117 (17)	1/119 (1)	<b>20,34 [2,77; 149,12]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	bd
nCR/nPD	3/117 (3)	2/119 (2)	1,53 [0,26; 8,96]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
SD	38/117 (32)	26/119 (22)	1,48 [0,97; 2,28]	0,11 [-0,01; 0,22]	bd
PD	34/117 (29)	56/119 (47)	<b>0,62 [0,44; 0,87]</b>	<b>NNT = 6 [4; 18]</b>	bd

Autorzy badania NAPOLI-1 nie raportowali osobnych wyników dla populacji po jednej linii leczenia (przyjęta populacja docelowa), podano je wyłącznie dla kohorty 0-1 oraz 2 i więcej wcześniej stosowanych terapii. Dla grupy pacjentów o wyższej liczbie poprzedzających linii leczenia jedynym punktem końcowym z istotnie statystycznym wynikiem na korzyść ocenianej interwencji był CBR. Szczegółowe dane przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ogólna odpowiedź na leczenie w podgrupach w badania NAPOLI-1 (Wang-Gillam 2016)

I. wcześniejszych terapii w mPC	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p*	Wartość p**
	naI-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	naI-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV			
<b>ORR</b>						
0-1	14/77 (18)	1/82 (1)	<b>14,91 [2,01; 110,69]</b>	<b>NNT = 6 [4; 13]</b>	0,0002	0,831
≥2	5/40 (13)	0/37 (0)	10,20 [0,58; 178,24]	<b>NNT = 8 [5; 69]</b>	0,0554	
<b>CBR</b>						
0-1	39/77 (51)	19/82 (23)	<b>2,19 [1,39; 3,34]</b>	<b>NNT = 4 [3; 8]</b>	bd	0,991
≥2	19/40 (48)	8/37 (22)	<b>2,20 [1,10; 4,40]</b>	<b>NNT = 4 [3; 19]</b>	bd	
<b>PR</b>						
0-1	14/77 (18)	1/82 (22)	<b>14,91 [2,01; 110,69]</b>	<b>NNT = 6 [4; 13]</b>	0,0002	0,831
≥2	5/40 (13)	0/37 (0)	10,20 [0,58; 178,24]	<b>NNT = 8 [5; 69]</b>	0,0554	
<b>SD</b>						
0-1	25/77 (33)	18/82 (22)	1,48 [0,88; 2,49]	0,11 [-0,03; 0,06]	bd	0,845
≥2	14/40 (35)	8/37 (22)	1,62 [0,77; 3,41]	0,13 [-0,06; 0,33]	bd	
<b>nCR/nPD</b>						
0-1	2/77 (3)	1/82 (1)	2,13 [0,20; 23,02]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd	0,654
≥2	1/40 (3)	1/37 (3)	0,93 [0,06; 14,26]	-0,002 [-0,07; 0,07]	bd	
<b>PD</b>						
0-1	24/77 (31)	42/82 (51)	<b>0,61 [0,41; 0,90]</b>	<b>NNT = 5 [3; 20]</b>	bd	0,843
≥2	10/40 (25)	14/37 (38)	0,66 [0,34; 1,30]	-0,13 [-0,33; 0,08]	bd	

\*Wartości raportowane przez autorów badania

\*\*Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji)

#### Odpowiedź na leczenie – poziom markera CA 19-9

Jako drugorzędowy punkt końcowy przedstawiono procent pacjentów, u których odpowiedź na leczenie nastąpiła poprzez redukcję poziomu markera CA 19-9 o co najmniej 50% względem wartości początkowej. Wyniki analizy wskazują istotną statystycznie przewagę wnioskowanej interwencji nad komparatorem, zwiększając 3-krotnie szansę na odpowiedź mierzona markerem. Przedstawiono również wyniki z podziałem na podgrupy pacjentów leczonych wcześniej 0-1 lub 2 i więcej liniami leczenia. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie mierzona poziomem markera CA 19-9 porównanie bezpośrednie na-IRI +5FU/LV vs. 5FU/LV (NAPOLI-1)

Analiza cząstkowa	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p*	
	na-IRI +5FU/LV	5FU/LV	na-IRI +5FU/LV vs. 5FU/LV			
Analiza Ia: po 305 zdarzeniach [publikacja] OB/OL: ≤25 mies.	27/76 (36)	8/69 (12)	3,06 [1,49; 6,29]	5 [3; 10]	0,0009	
Analiza Ib: po 313 zgonach [publikacja] OB/OL ≤25 mies.	28/97 (29)	7/81 (9)	3,34 [1,54; 7,24]	5 [4; 11]	0,0006	
Analiza IV: po 382 zdarzeniach [publikacja] OB/OL: bd	27/95 (28)	8/82 (10)	2,91 [1,40; 6,05]	6 [4; 14]	bd	
Wyniki analizy z podziałem na podgrupy: I. wcześniejszych terapii w mPC					Wartość p**	Wartość p*
0-1	21/68 (31)	6/56 (11)	2,88 [1,25; 6,65]	5 [3; 16]	<0,01	0,509
≥2	7/29 (24)	1/25 (4)	6,03 [0,80; 45,76]	5 [3; 37]	0,06	

\*Wartości raportowane przez autorów badania

\*\*Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji)

## Jakość życia

### Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30

W badaniu NAPOLI-1 jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, zawierającego w sumie 30 pytań pogrupowanych w 5 podskalach funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze oraz funkcjonowanie społeczne. Dodatkowo kwestionariusz zawiera także 3 skale objawowe badające odpowiednio zmęczenie, nudności/wymioty i ból oraz 6 pytań oceniających natężenie duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparcia biegunki i trudności finansowych. Wyniki kwestionariusza przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 (NAPOLI-1)

Domena		n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p*
		na-IRI +5FU/LV	5FU/LV	na-IRI +5FU/LV vs. 5FU/LV		
Ogólna ocena stanu zdrowia	poprawa	12/71 (17)	7/57 (12)	1,38 [0,58; 3,27]	0,05[-0,08; 0,17]	0,8445
	stabilizacja	27/71 (38)	25/57 (44)	0,87 [0,57; 1,32]	-0,06 [-0,23; 0,11]	
	pogorszenie	32/71 (45)	25/57 (44)	1,03 [0,70; 1,52]	0,01 [-0,16; 0,19]	
Funkcjonowanie fizyczne	poprawa	7/71 (10)	6/57 (11)	0,94 [0,33; 2,63]	-0,01 [-0,11; 0,10]	0,9435
	stabilizacja	29/71 (41)	23/57 (40)	1,01 [0,66; 1,54]	0,00 [-0,17; 0,18]	
	pogorszenie	35/71 (49)	28/57 (49)	1,00 [0,70; 1,43]	0,00 [-0,17; 0,18]	
Pełnienie ról społecznych	poprawa	11/71 (15)	6/57 (11)	1,47 [0,58; 3,74]	0,05 [-0,07; 0,17]	0,7674
	stabilizacja	23/71 (32)	21/57 (37)	0,88 [0,55; 1,42]	0,04 [-0,21; 0,12]	
	pogorszenie	37/71 (52)	30/57 (53)	0,99 [0,71; 1,38]	-0,01 [-0,18; 0,17]	
Funkcjonowanie emocjonalne	poprawa	14/71 (20)	5/57 (9)	2,25 [0,86; 5,87]	0,11 [-0,01; 0,23]	0,6712
	stabilizacja	33/71 (46)	33/57 (58)	0,80 [0,58; 1,12]	-0,11 [-0,29; 0,06]	
	pogorszenie	24/71 (34)	19/57 (33)	1,01 [0,62; 1,66]	0,00 [-0,16; 0,17]	
Pamięć i koncentracja	poprawa	8/71 (11)	4/57 (7)	1,61 [0,51; 5,06]	0,04 [-0,06; 0,14]	0,6712
	stabilizacja	34/71 (48)	25/57 (44)	1,09 [0,75; 1,60]	0,04 [-0,13; 0,21]	
	pogorszenie	29/71 (41)	28/57 (49)	0,83 [0,57; 1,22]	-0,08 [-0,26; 0,09]	

Funkcjonowanie społeczne	poprawa	9/71 (13)	6/57 (11)	1,20 [0,46; 3,18]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,6712
	stabilizacja	24/71 (34)	27/57 (47)	0,71 [0,47; 1,09]	-0,14 [-0,31; 0,03]	
	pogorszenie	38/71 (54)	24/57 (42)	1,27 [0,87; 1,85]	0,11 [-0,06; 0,29]	
Zmęczenie	poprawa	10/71 (14)	7/57 (12)	1,15 [0,47; 2,82]	0,02 [-0,10; 0,14]	0,6712
	stabilizacja	14/71 (20)	19/57 (33)	0,59 [0,33; 1,07]	-0,14 [-0,29; 0,02]	
	pogorszenie	47/71 (66)	31/57 (54)	1,22 [0,91; 1,63]	0,12 [-0,05; 0,29]	
Nudności i wymioty	poprawa	9/71 (13)	2/57 (4)	3,61 [0,81; 16,06]	<b>NNT = 11 [6; 1372]</b>	0,7674
	stabilizacja	23/71 (32)	26/57 (46)	0,71 [0,46; 1,10]	-0,13 [-0,30; 0,04]	
	pogorszenie	39/71 (55)	29/57 (51)	1,08 [0,78; 1,50]	0,04 [-0,13; 0,21]	
Ból	poprawa	19/71 (27)	6/57 (11)	<b>2,54 [1,09; 5,94]</b>	<b>NNT = 7 [4; 32]</b>	0,6712
	stabilizacja	24/71 (34)	23/57 (40)	0,84 [0,53; 1,32]	0,07 [-0,23; 0,10]	
	pogorszenie	28/71 (39)	28/57 (49)	0,80 [0,54; 1,19]	-0,10 [-0,27; 0,08]	
Duszność	poprawa	5/71 (7)	3/57 (5)	1,34 [0,33; 5,36]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,6712
	stabilizacja	36/71 (51)	39/57 (68)	<b>0,74 [0,55; 0,99]</b>	<b>NNH = 5 [2; 104]</b>	
	pogorszenie	30/71 (42)	14/57 (25)	<b>1,72 [1,01; 2,92]</b>	<b>NNH = 5 [2; 60]</b>	
Bezsennaść	poprawa	13/71 (18)	3/57 (5)	<b>3,48 [1,04; 11,62]</b>	<b>NNT = 8 [5; 43]</b>	0,6712
	stabilizacja	24/71 (34)	28/57 (49)	0,69 [0,45; 1,05]	-0,15 [-0,32; 0,02]	
	pogorszenie	34/71 (48)	26/57 (46)	1,05 [0,72; 1,52]	0,02 [-0,15; 0,20]	
Utrata apetytu	poprawa	8/71 (11)	3/57 (5)	2,14 [0,60; 7,70]	0,06 [-0,03; 0,15]	0,6712
	stabilizacja	32/71 (45)	26/57 (46)	0,99 [0,67; 1,45]	-0,01 [-0,18; 0,17]	
	pogorszenie	31/71 (44)	28/57 (49)	0,89 [0,61; 1,29]	-0,05 [-0,23; 0,12]	
Zaparcie	poprawa	9/71 (13)	2/57 (4)	3,61 [0,81; 16,06]	<b>NNT = 11 [6; 1372]</b>	0,6712
	stabilizacja	40/71 (56)	38/57 (67)	0,85 [0,64; 1,11]	0,10 [-0,27; 0,06]	
	pogorszenie	22/71 (31)	17/57 (30)	1,04 [0,61; 1,76]	0,01 [-0,15; 0,17]	
Biegunka	poprawa	4/71 (6)	2/57 (4)	1,61 [0,30; 8,45]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,6712
	stabilizacja	28/71 (39)	33/57 (58)	<b>0,68 [0,47; 0,98]</b>	<b>NNH = 5 [2; 75]</b>	
	pogorszenie	39/71 (55)	22/57 (39)	1,42 [0,96; 2,10]	0,16 [-0,01; 0,33]	
Problemy finansowe	poprawa	6/71 (8)	0/57 (0)	10,47 [0,60; 182,05]	<b>NNT = 12 [7; 71]</b>	bd
	stabilizacja	36/71 (51)	42/57 (74)	<b>0,69 [0,52; 0,91]</b>	<b>NNH = 4 [2; 14]</b>	
	pogorszenie	29/71 (41)	15/57 (26)	1,55 [0,93; 2,60]	0,15 [-0,02; 0,31]	

\*Wartości raportowane przez autorów badania (wartość p dla wielokrotnych porównań w oparciu o korektę Benjaminiego-Hochberga)

Istotnie statystyczną przewagę wnioskowana interwencja uzyskała w domenach związanych z bezsenną oraz z bólami u pacjentów, zwiększając szansę poprawy ich jakości życia 3,5 i 2,5-krotnie, odpowiednio. Istotnie statystyczną różnicę uzyskano pod względem stabilizacji – większa liczba pacjentów uzyskiwała stabilizację w grupie kontrolnej w następujących domenach: duszność, biegunka oraz problemy finansowe. Istotnie statystyczne pogorszenie względem komparatora stwierdzono w domenie duszność.

Tabela 23. Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem baseline, okres obserwacji 6 tygodni (NAPOLI-1)

Domena	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem baseline [pkt]		Wartość p*
	naI-IRI +5FU/LV	5FU/LV	
Ból	-8,0	9,0	0,006
Bezsennaść	-10,3	9,5	0,0023
Pełnienie ról społecznych	-0,3	-11,7	0,0346



Ogólna ocena stanu zdrowia	0,6	-8,2	0,0318
Biegunka	15,4	6,7	NS
HR-QoL	0,45	-0,34	0,0478

\*Wartości raportowane przez autorów badania

Ujemne wartości w domenach ból, bezsenność oraz biegunka oznaczają poprawę, dla domen pełnienie ról społecznych, ogólna ocena stanu zdrowia oraz jakości życia związanego ze zdrowiem ujemne wyniki oznaczają pogorszenie. Biorąc pod uwagę bezpośrednie zmiany zaraportowane przez pacjentów w szóstym tygodniu, wnioskowana interwencja odznacza się przewagą nad komparatorem.

### TOX, TWIST i REL

Analiza poszczególnych okresów (TOX, TWIST, REL) wskazuje na istotnie dłuższy średni czas trwania okresów TOX i TWIST u pacjentów z grupy nal-IRI + 5FU/LV niż grupy 5FU/LV oraz brak różnic pomiędzy grupami w czasie trwania okresu REL. Irynotekan liposomowy w leczeniu uogólnionego gruczolakoraka trzustki. Różnica średniej Q-TWIST dla przeżycia skorygowanego jego jakością w ciągu 6–15 mies. okresu obserwacji pomiędzy grupami wskazuje na istotną statystycznie korzyść stosowania nal-IRI + 5FU/LV względem 5FU/LV (różnica średniej Q-TWIST: 0,7–1,2 mies.). Podobną zależność wykazano niemal we wszystkich analizowanych podgrupach (różnica Q-TWIST na korzyść nal-IRI + 5FU/LV: 0,8–1,7 mies.).

**Tabela 24. Średni czas trwania TOX, TWIST i REL, czas obserwacji 12 miesięcy, NAPOLI-1 [publikacja]**

Składowa	Średnia (mies.) [95% CI]		MD [95% CI]*	Wartość p*
	nal-IRI +5FU/LV (N=117)	5FU/LV [N=119]	nal-IRI +5FU/LV vs. 5FU/LV	
TOX	1,0 [0,7; 1,3]	0,3 [0,2; 0,5]	<b>0,5 [0,3; 1,0]</b>	IS
TWIST	3,4 [2,6; 4,1]	2,4 [1,8; 2,9]	<b>1,1 [0,1; 1,9]</b>	IS
REL	2,5 [2,0; 3,1]	2,7 [2,1; 3,3]	-0,1 [-0,9; 0,7]	NS

\*Wartości raportowane przez autorów badania

**Tabela 25. Czas przeżycia bez objawów choroby oraz toksycznych następstw leczenia w badaniu NAPOLI-1 (Q-TWIST), okres obserwacji 12 miesięcy, Pelzer 2017**

Waga	Średnia Q-TWIST (mies.) [95% CI]		MD Q-TWIST [95% CI]*	Wartość p*
	nal-IRI +5FU/LV (N=117)	5FU/LV [N=119]	nal-IRI +5FU/LV vs. 5FU/LV	
U(TOX) = 0, U(REL) = 0	3,4 [2,6; 4,1]	2,4 [1,8; 4,1]	1,0 [0,1; 1,9]	bd
U(TOX) = 0, U(REL) = 0,5	4,7 [4,0; 5,3]	3,7 [3,1; 4,3]	1,0 [0,1; 1,8]	bd
U(TOX) = 0, U(REL) = 1	5,9 [5,2; 6,6]	5,0 [4,3; 5,8]	0,9 [-0,2; 2,0]	bd
U(TOX) = 0,5, U(REL) = 0	3,9 [3,1; 4,5]	2,5 [2,0; 3,1]	1,3 [0,4; 2,2]	bd
U(TOX) = 0,5, U(REL) = 0,5	5,1 [4,35; 5,8]	3,9 [3,3; 4,5]	1,3 [0,4; 2,1]	IS
U(TOX) = 0,5, U(REL) = 1	6,4 [5,7; 7,1]	5,2 [4,4; 6,0]	1,2 [0,2; 2,2]	bd
U(TOX) = 1, U(REL) = 0	4,4 [3,6; 4,9]	2,7 [2,1; 3,3]	1,7 [0,7; 2,5]	bd
U(TOX) = 1, U(REL) = 0,5	5,6 [4,9; 6,2]	4,0 [3,4; 4,6]	1,6 [0,7; 2,5]	bd
U(TOX) = 1, U(REL) = 1	6,9 [6,1; 7,6]	5,4 [4,6; 6,2]	1,5 [0,4; 2,5]	bd

\*Wartości raportowane przez autorów badania

U(TOX) – użyteczność (utility) czasu z zdarzeniami niepożądanymi o stopniu  $\geq 3$ ; U(REL) – użyteczność (utility) czasu w nawrocie po progresji choroby; Q-TWIST – czas skorygowany o jakość przy braku objawów progresji choroby

### Czas do niepowodzenia leczenia

Dane dla populacji pacjentów, którzy otrzymali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia były niedostępne. Autorzy publikacji przedstawili wyniki dla podgrup 0-1 oraz 2 i więcej wcześniej stosowanych terapii. Różnice między interwencją, a komparatorem były znamienne statystycznie, wykazując przewagę nal-IRI +5FU/LV nad 5FU/LV.

Tabela 26. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniu NAPOLI-1

Analiza cząstkowa	mediana (mies.) [95% CI]		HR [95% CI]	Wartość p*
	nal-IRI + 5FU/LV (N=117)	5FU/LV (N=119)		
Analiza I: po 313 zgonach [publikacja] OB/OL ≤25 mies.	2,3 [1,6; 2,8]	1,4 [1,3; 1,4]	<b>0,6 [0,45; 0,78]</b>	0,0002

\*Wartości raportowane przez autorów badania

Tabela 27. Czas do niepowodzenia w podgrupach w badaniu NAPOLI-1

I. wcześniejszych linii terapii w mPC	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		HR [95% CI]	Wartość p*	Wartość p**
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]			
0-1	77	2,4 [1,6; 2,8]	82	1,4 [1,3; 1,5]	<b>0,58 [0,4; 0,8]</b>	0,0011	0,821
≥2	40	1,9 [1,4; 3,0]	37	1,3 [1,0; 1,4]	<b>0,62 [0,4; 1,0]</b>	0,0469	

\*wartości raportowane przez autorów badania

\*\*test interakcji

**Analiza per protocol (PP)**

W publikacji Chen 2018 przedstawiono wyniki badania NAPOLI-1 w podgrupach pacjentów *per protocol* oraz *non per protocol*.

Populację PP definiowano jako pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia, byli leczeni zgodnie z randomizacją, nie otrzymali żadnej terapii wykluczającej z badania oraz otrzymali ≥80% dawki terapii zdefiniowanej w protokole, z nie więcej niż jedną redukcją dawki irynotekanu liposomowego. W analizie zawarto jedynie wyniki od pacjentów włączonych w ramach drugiego protokołu (utworzenie trzeciego ramienia w postaci nal-IRI + 5FU/LV).

Przeżycie całkowite

Tabela 28. Przeżycie całkowite w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP (Chen 2018)

Populacja	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		HR [95% CI]	Wartość p*
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
PP	66	8,9 [6,4; 10,5]	71	5,1 [4,0; 7,2]	<b>0,57 [0,37; 0,88]</b>	0,011
non-PP	51	4,4 [3,3; 5,3]	48	2,8 [1,7; 3,2]	0,64 [0,40; 1,03]	0,0648

\*wartości raportowane przez autorów badania

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Wartość hazardu względnego 0,57 w populacji PP świadczy o 43% zmniejszeniu ryzyka zgonu w grupie stosującej wnioskowaną technologię. Zauważalna jest również różnica w prawdopodobieństwie przeżycia pacjentów stosujących nal-IRI w 6. oraz 12. miesiącu badania. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 6. i 12. miesiącu badania NAPOLI-1 w populacji PP

Okres obserwacji (mies.)	OS % [95% CI]	
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV
6	69 [56; 79]	43 [31; 54]
12	34 [19; 50]	24 [12; 37]

\*wartości estymowane

Przeżycie wolne od progresji

Wykazano istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji o 2,7 miesiąca u pacjentów w populacji PP stosujących irynotekan liposomowy.

**Tabela 30. Przeżycie wolne od progresji w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP (Chen 2018)**

Populacja	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		HR [95% CI]	Wartość p*
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
PP	66	4,3 [3,1; 5,7]	71	1,6 [1,4; 2,6]	bd	<0,0001
non-PP	51	1,6 [1,4; 2,8]	48	1,4 [1,2; 1,7]	bd	nie istotne

\*wartości raportowane przez autorów badania

**Odpowiedź na leczenie**

Przedstawione w publikacji Chen 2018 wyniki analizy wykazały istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie w populacji PP. Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był 23-krotnie wyższy w grupie stosującej wnioskowaną technologię w porównaniu do ramienia referencyjnego.

**Tabela 31. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP (Chen 2018)**

Populacja	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p*
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV			
PP	15/66 (23)	1/71 (1)	<b>16,14 [2,19; 118,79]</b>	<b>NNT = 5 [4; 10]</b>	<0,0001
non-PP	4/51 (8)	0/48 (0)	8,48 [0,47; 153,45]	0,08 [-0,003; 0,16]	nie istotne

\*wartości raportowane przez autorów badania

**Czas do niepowodzenia leczenia**

Stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do niepowodzenia leczenia, zarówno w populacji PP, jak i non-PP.

**Tabela 32. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP (Chen 2018)**

Populacja	nal-IRI + 5FU/LV		5FU/LV		nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV	Wartość p*
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
PP	66	4,1 [2,8; 5,4]	71	1,4 [1,4; 2,4]	bd	0,0001
non-PP	51	1,3 [1,1; 1,5]	48	0,8 [0,6; 1,2]	bd	0,0221

\*wartości raportowane przez autorów badania

**Porównanie bezpośrednio 5FU/LV vs. FOLFOX – PANCREOX i CONKO-003**

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dwa badania randomizowane porównujące terapię 5FU/LV ze schematem leczenia FOLFOX (oksalipatyna, leukoworyna, fluorouracyl). Wnioskodawca zrezygnował z wykonania porównania pośredniego poprzez wspólne ramie referencyjne (5FU/LV). Wy tłumaczono decyzję różnicami między badaniami pod względem parametrów populacji, dawkowania schematów terapeutycznych oraz różnice w wynikach odnoszących się do pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia całkowitego. W badaniu NAPOLI-1 mediana przeżycia całkowitego w grupie 5FU/LV wyniosła 4,2 miesiąca, a w badaniach CONKO-003 i PANCREOX odpowiednio 3,3 oraz 9,9 miesiąca. W dodatku obydwie badania wskazały sprzeczne względem siebie wyniki. W badaniu PANCREOX wykazano istotną statystycznie przewagę schematu 5FU/LV nad schematem FOLFOX, w CONKO-003 zaś odwrotnie.

**Efektywność kliniczna – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (Kieler 2019)**

W badaniu RWD Kieler 2019 wykazano istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad FOLFOX w populacji chorych z rakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (odnotowano numeryczną poprawę) pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji dla subpopulacji u pacjentów z brakiem kontroli choroby w I linii leczenia, a także w zakresie wszystkich kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (ORR, DCR, CR, PR, SD, PD, NE), co wg wnioskodawcy może być spowodowane niewielką liczebnością próby, a w przypadku OS – również wpływem kolejnych linii leczenia. Wyniki skuteczności

terapii naI-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX w II linii leczenia (po progresji na gemcytabinie) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności (dla zmiennych ciągłych) [Kieler 2019]**

Punkt końcowy	Mediana (mies.)		HR [95% CI]	Wartość p
	naI-IRI + 5FU/LV, N=30	FOLFOX, N=31		
<b>Populacja ogólna badania</b>				
OS	7,41	6,16	0,68 [0,39; 1,20]	0,1812
PFS	7,49	3,44	<b>0,47 [0,27; 0,81]</b>	<b>0,0070</b>
<b>Subpopulacje badania</b>				
OS u pacjentów z medianą wartości markera CA 19,9 $\geq 772,8$ kU/l	9,33	6,18	<b>0,41 [0,18; 0,95]</b>	<b>0,0375</b>
PFS u pacjentów z medianą wartości markera CA 19,9 $\geq 772,8$ kU/l	4,50	3,15	<b>0,35 [0,15; 0,81]</b>	<b>0,0147</b>
PFS u pacjentów z kontrolą choroby w I linii leczenia	5,38	3,87	<b>0,42 [0,19; 0,94]</b>	<b>0,0199</b>
PFS u pacjentów z brakiem kontroli choroby w I linii leczenia	4,64	2,69	0,67 [0,31; 1,47]	0,3061

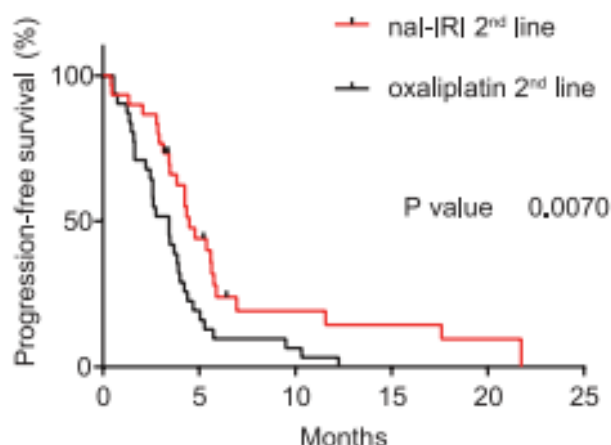
OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)

**Tabela 34. Wyniki analizy skuteczności (dla zmiennych dychotomicznych) [Kieler 2019]**

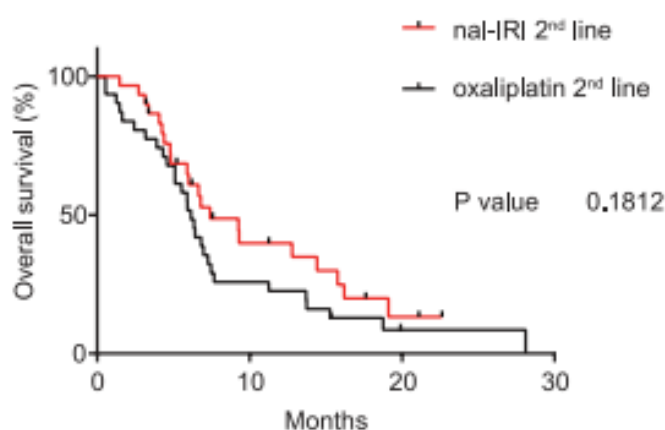
Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]
	naI-IRI + 5FU/LV	FOLFOX		
ORR	7/30 (23%)	2/31 (6%)	3,62 [0,82; 16,03]	0,17 [-0,01; 0,34]
DCR	18/30 (60%)	13/31 (42%)	1,43 [0,86; 2,38]	0,18 [-0,07; 0,43]
CR	2/30 (7%)	0/31 (0%)	5,16 [0,26; 103,25]	0,07 [-0,04; 0,17]
PR	5/30 (16%)	2/31 (6%)	2,58 [0,54; 12,31]	0,10 [-0,06; 0,26]
SD	11/30 (37%)	11/31 (36%)	1,03 [0,53; 2,02]	0,01 [-0,23; 0,25]
PD	12/30 (40%)	17/31 (55%)	0,73 [0,42; 1,25]	-0,15 [-0,40; 0,10]
NE	0/30 (0%)	1/31 (3%)	0,34 [0,01; 8,13]	-0,03 [-0,12; 0,05]

\* ORR – ogólna/obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. overall/objective response rate), DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate), CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response), SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease), PD – progresja choroby (ang. progression disease), NE – nie do oszacowania (ang. not evaluable)

Na rysunkach poniżej dodatkowo przedstawiono graficznie zaraportowane w badaniu przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla porównania naI-IRI + 5FU/LV vs. FOLFOX w leczeniu II linii po wcześniejszej chemioterapii opartej na gemcytabinie. Komentarz Analityka Agencji: w publikacji źródłowej słowo „oxaliplatin” na poniższych wykresach zostało użyte skrótowo. Wg autorów publikacji za tym słowem kryje się terapia skojarzona oksaliplatyna + fluoropirymidyna. A więc jest to drugie ramię niniejszego badania – schemat FOLFOX.



Rysunek 3. Wykres Kaplana–Meiera dla przeżycia wolnego od progresji [Kieler 2019]



Rysunek 4. Wykres Kaplana–Meiera dla przeżycia całkowitego [Kieler 2019]

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza wyników z badania NAPOLI-1 pod względem bezpieczeństwa stosowania obu schematów terapii nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby pacjentów z AEs, TEAE oraz ciężkich TEAE. Istotną statystycznie przewagę w bezpieczeństwie stosowania schemat 5FU/LV osiągnął dla TEAE oraz AEs równych i wyższych trzeciego stopnia, TEAE związanych z leczeniem i AEs o szczególnym znaczeniu. Wskazano niższe ryzyko zgonu z powodu AEs w grupie stosującej wnioskowany schemat. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które występowały u co najmniej 10% pacjentów lub przy których określono istotnie statystyczną różnicę pomiędzy interwencją, a komparatorem. Wszystkie zdarzenia niepożądane stwierdzone w poszczególnych analizach cząstkowych zostały opisane w rozdziale 6.1.8 AKL wnioskodawcy.

Tabela 35. Bezpieczeństwo ogólne w badaniu NAPOLI-1

Punkt końcowy	okres obserwacji	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	Wartość p
<b>AE</b>						
AE ogółem	A	116/117 (99)	132/134 (99)	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
<b>AE o szczególnym znaczeniu (AESI)</b>						
AESI ogółem	A	113/117 (97)	115/134 (86)	<b>1,13 [1,04; 1,22]</b>	<b>NNH = 9 [5; 25]</b>	bd
AESI stopnia ≥3	A	71/117 (61)	46/134 (34)	<b>1,77 [1,34; 2,33]</b>	<b>NNH = 3 [2; 6]</b>	bd
<b>AE związane z leczeniem</b>						
stopnia ≥3	A	63/117 (54)	24/134 (18)	<b>3,01 [2,02; 4,48]</b>	<b>NNH = 2 [2; 4]</b>	bd
o maks. stopniu 3	A	53/117 (45)	21/134 (16)	<b>2,89 [1,86; 4,49]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>	bd

<b>o maks. stopniu 4</b>	A	9/117 (8)	3/134 (2)	3,44 [0,95; 12,39]	<b>NNH = 18 [9; 7124]</b>	bd
<b>TEAE</b>						
<b>ogółem</b>	A	116/117 (99)	132/134 (99)	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
<b>stopnia ≥3</b>	B	94/117 (80)	75/134 (56)	<b>1,44 [1,21; 1,71]</b>	<b>NNH = 4 [2; 7]</b>	bd
	A	90/117 (77)	75/134 (56)	<b>1,37 [1,15; 1,65]</b>	<b>NNH = 4 [3; 10]</b>	bd
<b>TEAE związane z leczeniem</b>						
<b>ogółem</b>	A	107/117 (91)	93/134 (69)	<b>1,32 [1,16; 1,49]</b>	<b>NNH = 4 [3; 7]</b>	bd
<b>TESAE</b>						
<b>ogółem</b>	C	56/117 (48)	60/134 (45)	1,07 [0,82; 1,40]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd
<b>Zaprzestanie leczenia</b>						
<b>z powodu AE</b>	C	13/117 (11)	10/134 (7)	1,49 [0,68; 3,27]	0,04 [-0,04; 0,11]	bd
<b>z powodu TEAE</b>	B	14/117 (12)	11/134 (8)	1,46 [0,69; 3,09]	0,04 [-0,04; 0,11]	bd
<b>Zgony</b>						
<b>30-dniowa śmiertelność</b>	A	3/117 (3)	4/149 (3)	0,96 [0,22; 4,18]	-0,00 [-0,04; 0,04]	bd
<b>z powodu AE</b>	A	2/117 (2)	10/134 (7)	0,23 [0,05; 1,02]	<b>NNT = 18 [10; 139]</b>	bd
<b>z powodu TEAE</b>	A	2/117 (2)	0/134 (0)	5,72 [0,28; 117,96]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
<b>związane z leczeniem bez progresji choroby</b>	A	18/117 (15)	23/134 (17)	0,90 [0,51; 1,58]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd

A – data odcięcia analizy: 14.02.2014

B – data odcięcia analizy: 25.05.2015; po 378 zdarzeniach

C – data odcięcia analizy: 14.02.2014; po 313 zgonach

Tabela 36. Opóźnienia i redukcje dawek w badaniu NAPOLI-1

Punkt końcowy	okres obserwacji [mies.]	nal-IRI + 5FU/LV n/N (%)	5FU/LV n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
<b>Opóźnienie lub redukcja dawki lub zaprzestanie leczenia</b>						
<b>Z powodu TEAE</b>	A	85/117 (73)	50/134 (37)	<b>1,95 [1,52; 2,49]</b>	<b>NNH = 2 [2; 4]</b>	bd
<b>Opóźnienia dawka</b>						
<b>Z powodu TEAE</b>	B	72/117 (62)	43/134 (32)	<b>1,92 [1,44; 2,55]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>	bd
<b>Zmiana dawki</b>						
<b>Z powodu TEAE</b>	B	83/117 (71)	48/134 (36)	<b>1,98 [1,54; 2,55]</b>	<b>NNH = 2 [2; 4]</b>	bd
<b>Redukcja dawki</b>						
<b>Z powodu AE</b>	B	39/117 (33)	5/134 (4)	<b>8,93 [3,64; 21,91]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>	bd
<b>Z powodu TEAE</b>	B	39/117 (33)	5/134 (4)	<b>8,93 [3,64; 21,91]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>	bd
<b>Z powodu gorączki neutropenicznej</b>	A	1/117 (1)	0/134 (0)	3,43 [0,14; 83,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	nd

\*data odcięcia analizy 25.05.2015; po 378 zdarzeniach

\*\*data odcięcia analizy 14.02.2014; po 313 zdarzeniach

**Analiza per protocol**

W populacji PP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka zaprzestania terapii z powodu AE. Istotnie statystycznie wyższe było ryzyko redukcji dawki z powodu AE w grupie leczonej nal-IRI + 5FU/LV. W ramieniu nal-IRI + 5FU/LV istotnie statystycznie częściej niż w grupie 5FU/LV dochodziło do opóźnień dawki z powodu AE. W grupie leczonej nal-IRI + 5FU/LV nie odnotowano zgonów z powodu AE, natomiast w grupie 5FU/LV zareportowano 4 zgony z powodu AE – żaden z nich nie był związany z leczeniem. Najczęściej raportowanymi TEAE ≥3 stopnia u pacjentów leczonych nal-IRI + 5FU/LV zgodnie z protokołem były m.in.: neutropenie, biegunka i zmęczenie.

Tabela 37. Ogólny profil bezpieczeństwa w badaniu NAPOLI-1 w populacji PP i non-PP

Populacja	n/N (%)*		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV		
<b>Zaprzestanie terapii z powodu AEs</b>					
PP	3/66 (4)	2/71 (3)	1,61 [0,28; 9,36]	0,02 [-0,05; 0,08]	bd
non-PP	10/49 (20)	5/35 (14)	1,43 [0,54; 3,81]	0,06 [-0,10; 0,22]	bd
<b>Opóźnienia dawki z powodu AEs</b>					
PP	40/66 (61)	15/71 (21)	<b>2,87 [1,76; 4,68]</b>	<b>NNH = 2 [1; 4]</b>	bd
non-PP	30/49 (61)	19/35 (54)	1,13 [0,77; 1,64]	0,07 [-0,14; 0,28]	bd
<b>Redukcja dawki z powodu AEs</b>					
PP	22/66 (33)	2/71 (3)	<b>11,83 [2,89; 48,38]</b>	<b>NNH = 3 [2; 5]</b>	bd
non-PP	16/49 (33)	3/35 (9)	<b>3,81 [1,20; 12,08]</b>	<b>NNH 4 [2; 12]</b>	bd
<b>Zgony z powodu AEs*</b>					
PP	0/66 (0)	4/71 (6)	0,12 [0,01; 2,18]	-0,06 [-0,12; 0,004]	bd
non-PP	1/49 (2)	5/35 (14)	0,14 [0,02; 1,17]	-0,12 [-0,24; 0,001]	bd

\*spośród zgonów związanych z AE, tylko jeden został sklasyfikowany jako możliwie związany ze stosowaniem nal-IRI + 5FU/LV  
Okres obserwacji: ≤25 mies.

Tabela 38. TEAE stopnia ≥3 występujące w populacji PP w badaniu NAPOLI-1

TEAE stopnia ≥3	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV		
<b>Niehematologiczne TEAE stopnia ≥3</b>					
Astenia	3/66 (5)	4/71 (6)	0,81 [0,19; 3,47]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd
Biegunka	8/66 (12)	5/71 (7)	1,72 [0,59; 5,00]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd
Ból brzucha	3/66 (5)	2/71 (3)	1,61 [0,28; 9,36]	0,02 [-0,05; 0,08]	bd
Nudności	6/66 (9)	1/71 (1)	<b>6,45 [0,80; 52,20]</b>	<b>NNH = 13 [6; 444]</b>	bd
Wymioty	5/66 (8)	2/71 (3)	2,69 [0,54; 13,39]	0,05 [-0,03; 0,12]	bd
Zapalenie dróg żółciowych	0/66 (0)	1/71 (1)	0,36 [0,01; 8,64]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Zmęczenie	9/66 (14)	4/71 (6)	2,42 [0,78; 7,49]	0,08 [-0,02; 0,18]	bd
Zmniejszenie apetytu	1/66 (2)	1/71 (1)	1,08 [0,07; 16,85]	0,001 [-0,04; 0,04]	bd
Żółtaczka	1/66 (2)	0/71 (0)	3,22 [0,13; 77,78]	0,02 [-0,02; 0,08]	bd
<b>Hematologiczne TEAE stopnia ≥3</b>					
Anemia	5/66 (8)	4/71 (6)	1,34 [0,38; 4,79]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Neutropenia	15/66 (23)	2/71 (3)	<b>8,07 [1,92; 33,95]</b>	<b>NNH = 5 [3; 11]</b>	bd
Zmniejszenie liczby białych krwinek	2/66 (3)	0/71 (0)	5,37 [0,26; 109,89]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd

okres obserwacji: ≤25 mies.

Tabela 39. TAEA stopnia ≥3 występujące w populacji non-PP w badaniu NAPOLI-1

TEAE stopnia ≥3	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV		
<b>Niehematologiczne TEAE stopnia ≥3</b>					
Astenia	6/49 (12)	2/35 (6)	2,14 [0,46; 10,00]	0,07 [-0,05; 0,19]	bd
Biegunka	6/49 (12)	2/35 (6)	2,14 [0,46; 10,00]	0,07 [-0,05; 0,19]	bd

<b>Ból brzucha</b>	4/49 (8)	5/35 (14)	0,57 [0,17; 1,98]	-0,06 [-0,20; 0,08]	bd
<b>Ból pleców</b>	1/49 (2)	2/35 (6)	0,36 [0,03; 3,79]	-0,04 [-0,12; 0,05]	bd
<b>Ból w klatce piersiowej niezwiązany z zaburzeniami sercowymi</b>	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
<b>Krwawienie/krwotok z guza</b>	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
<b>Krwawienie/krwotok z górnego odcinka układu pokarmowego</b>	0/49 (0)	3/35 (9)	0,10 [0,01; 1,93]	-0,09 [-0,19; 0,01]	bd
<b>Nudności</b>	3/49 (6)	1/35 (3)	2,14 [0,23; 19,75]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd
<b>Sepsa</b>	4/49 (8)	1/35 (3)	2,86 [0,33; 24,48]	0,05 [-0,04; 0,15]	bd
<b>Wysięk opłucnowy</b>	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
<b>Wymioty</b>	8/49 (16)	1/35 (3)	5,71 [0,75; 43,64]	<b>NNH = 7 [3; 57]</b>	bd
<b>Zakażenie żołądkowo-jelitowe</b>	3/49 (6)	0/35 (0)	5,04 [0,27; 94,58]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
<b>Zapalenie dróg żółciowych</b>	3/49 (6)	0/35 (0)	5,04 [0,27; 94,58]	0,06 [-0,02; 0,14]	bd
<b>Zapalenie płuc</b>	2/49 (4)	2/35 (6)	0,71 [0,11; 4,83]	-0,02 [-0,11; 0,08]	bd
<b>Zaparcia</b>	0/49 (0)	2/35 (0)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
<b>Zmęczenie</b>	7/49 (14)	0/35 (0)	10,80 [0,64; 183,10]	NNH = 7 [4; 27]	bd
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	4/49 (8)	1/35 (3)	2,86 [0,33; 24,48]	0,05 [-0,04; 0,15]	bd
<b>Żółtaczka</b>	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
<b>Hematologiczne TAEA stopnia ≥3</b>					
<b>Anemia</b>	6/49 (12)	1/35 (3)	4,29 [0,54; 34,03]	0,09 [-0,01; 0,20]	bd
<b>Hiperbilirubinemia</b>	1/49 (2)	2/35 (6)	0,36 [0,03; 3,79]	-0,04 [-0,12; 0,05]	bd
<b>Neutropenia</b>	16/49 (33)	2/35 (6)	5,71 [1,40; 23,28]	<b>NNH = 3 [2; 8]</b>	bd
<b>Wzrost alkalicznej fosfatazy we krwi</b>	0/49 (0)	2/35 (6)	0,14 [0,01; 2,91]	-0,06 [-0,14; 0,03]	bd
<b>Zmniejszenie liczby białych krwinek</b>	7/49 (14)	0/35 (0)	10,80 [0,64; 183,10]	NNH = 7 [4; 27]	bd

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### **Badanie Yoo 2019**

Analicyści Agencji odnaleźli badanie Yoo 2019, które nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie klinicznej, a które spełnia kryteria selekcji badań do przeglądu.

Publikacja Yoo 2019 to badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world), retrospektywne, obserwacyjne przeprowadzone dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej na-IRI + 5FU/LV po chemioterapii opartej na gemcytabinie u pacjentów z subpopulacji koreańskiej z przerzutowym rakiem gruczołowym trzustki po zakończeniu badania NAPOLI-1. Do badania włączono 86 pacjentów z dziesięciu koreańskich instytucji pomiędzy styczniem 2017 r., a kwietniem 2018 r. Pacjenci otrzymywali terapię na-IRI+5-FU/LV tak jak w badaniu NAPOLI-1 (80 mg/m<sup>2</sup> soli trójwodnej chlorowodoru iryntekanu odpowiadającej 70 mg/m<sup>2</sup> wolnego iryntekanu we wlewie trwającym przez 90 min, a następnie 400mg/m<sup>2</sup> LV przez 30 min oraz 2400mg/m<sup>2</sup> 5-FU przez 46h, co 2 tygodnie). Wyniki skuteczności terapii skojarzonej na-IRI+5-FU/LV podsumowano w poniższej tabeli.

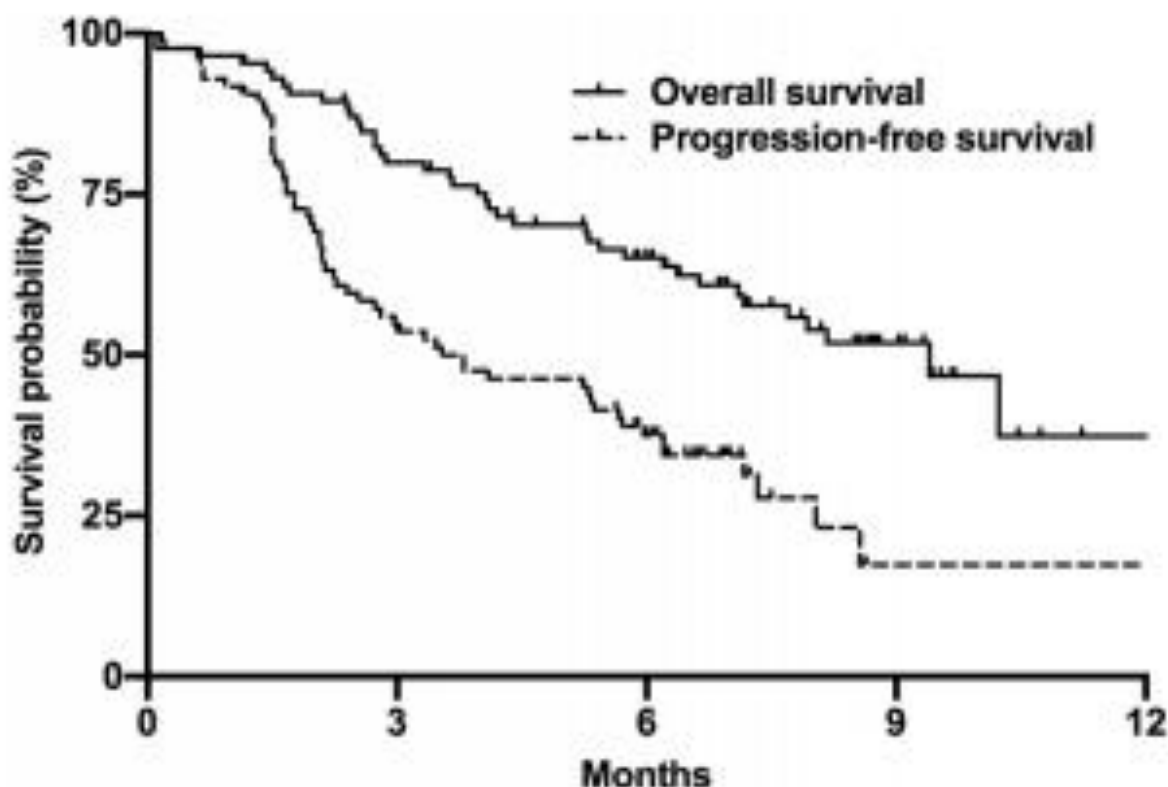


Tabela 40. Wyniki analizy skuteczności [Yoo 2019]

Punkt końcowy	nal-IRI + 5FU/LV
	N=86
CR	2 (2,3%)
PR	7 (8,1%)
SD	38 (44,2%)
PD	32 (37,2%)
NE	7 (8,1%)
6-miesięczny OS, % (95% CI)	65,1 (53,8–74,3)
Mediana OS, mies. (95% CI)	9,4 (7,4–11,4)
6-miesięczny PFS, % (95% CI)	37,5 (27,1–47,8)
Mediana PFS, mies. (95% CI)	3,5 (1,3–5,7)
ORR (CR + PR)	9 (10,5%)
DCR (CR + PR + SD)	47 (54,7%)

OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival) ORR – ogólna/obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. overall/objective response rate), DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate), CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response), PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response), SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease), PD – progresja choroby (ang. progression disease), NE – nie do oszacowania (ang. not evaluable)

Na rysunku poniżej dodatkowo przedstawiono graficznie zaraportowane w badaniu przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla terapii skojarzonej nal-IRI + 5FU/LV po wcześniejszej chemioterapii opartej na gemcytabinie.



Rysunek 5. Wykres Kaplana–Meiera dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji [Yoo 2019]

Podsumowując wyniki badania, mediana OS wynosiła 9,4 miesiąca, a mediana PFS 3,5 miesiąca. Sześciomiesięczne wskaźniki OS i PFS wynosiły odpowiednio 65,1% (95% CI: 53,8–74,3%) i 37,5% (95% CI: 27,1–47,8%). Zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, pełną odpowiedź (CR) i częściową (PR) osiągnięto u odpowiednio dwóch (2,3%) i siedmiu (8,1%) pacjentów, wskazując na ORR 10,5% (95% CI: 3,9–17,1%).

W przypadku stabilnej choroby (SD) i choroby postępującej (PD) najlepszą odpowiedź uzyskało 38 (44,2%) i 32 (37,2%) pacjentów, a ocena odpowiedzi nie była dostępna u siedmiu pacjentów (8,1%). DCR wyniósł 54,7% (95% CI 36,1–58,1%).

### **Polskie dane nt. skuteczności nal-IRI + 5FU/LV**

W trakcie prac nad analizą kliniczną wnioskodawca odnalazł publikację podsumowującą doświadczenia stosowania nal-IRI u pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki w warunkach polskich, opublikowane w zeszycie edukacyjnym OncoReview. Według wnioskodawcy powyższa publikacja nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej w zakresie metodyki (opisy pojedynczych przypadków), jednakże zawiera dane odnoszące się do efektywności rzeczywistej wnioskowanej terapii w warunkach polskich, dlatego jej wyniki zostały zaprezentowane w charakterze materiału uzupełniającego w analizie klinicznej wnioskodawcy.

W przytoczonej przez wnioskodawcę publikacji opisano łącznie 6 przypadków uogólnionego raka trzustki (3 kobiety, 3 mężczyźni) w wieku 36–65 lat w momencie rozpoznania nowotworu. U pięciu pacjentów w I linii oraz u jednego pacjenta w II linii leczenia zastosowano chemioterapię opartą o gemcytabinę, po zastosowaniu której u pacjentów doszło do dalszej progresji choroby, wobec czego podjęto decyzję o rozpoczęciu terapii kolejnej linii z wykorzystaniem nal-IRI + 5FU/LV. U pięciu pacjentów doszło do stabilizacji choroby, natomiast u jednego uzyskano odpowiedź częściową. U większości chorych zarówno przeżycie wolne od progresji, jak i przeżycie całkowite było dłuższe niż obserwowane mediany w badaniu NAPOLI-1. W momencie publikacji artykułu, u 3 pacjentów nie stwierdzono oznak progresji, a leczenie nal-IRI + 5FU/LV było kontynuowane. Spośród wszystkich pacjentów, u dwóch zgon nastąpił po 9-10 mies. od rozpoczęcia terapii, natomiast najdłuższe przeżycie przekracza 12 mies. U wszystkich pacjentów tolerancja leku w opinii lekarzy była dobra. Podsumowanie przytoczonego polskiego doświadczenia klinicznego znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Polskie doświadczenia kliniczne związane ze stosowaniem interwencji nal-IRI + 5FU/LV dla pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki**

Pacjenci	Wiek	Zastosowane leczenie		Wyniki dla terapii nal-IRI + 5FU/LV			
		Linia: schemat CT	Okres leczenia	Odpowiedź	Progresja (PFS)	Zgon (OS)	Tolerancja
Mężczyzna	54 lata	I: GEM+nabPTX	I 2018 – VI 2019	Stabilizacja	I 2020 (~7 mies.)	IV 2020 (~10 mies.)	Dobra
		II: nal-IRI+5FU/LV	VII 2019 – I 2020				
Mężczyzna	63 lata	I: GEM / GEM+nabPTX	IX 2018 – XI 2018 / XI 2018 – V 2019		VI 2020 (~6 mies.)	IX 2020 (~9 mies.)	
		II: nal-IRI+5FU/LV	XII 2019 – VI 2020				
Kobieta	65 lat	I: GEM+nabPTX	IV 2020 – VIII 2020		Nie stwierdzono (>5 mies.)	Nie stwierdzono (>5 mies.)	
		II: nal-IRI+5FU/LV	IX 2020 – obecnie *				
Mężczyzna	36 lat	I: FOLFIRINOX	VIII 2019 – XI 2019		Nie stwierdzono (>5 mies.)	Nie stwierdzono (>5 mies.)	
		II: GEM+cisplatyna	XII 2019 – IV 2020				
		III: nal-IRI+5FU/LV	V 2020 – obecnie *				
Kobieta	44 lata	I: GEM+nabPTX	II 2018 – VI 2018		Częściowa	Nie stwierdzono (>12 mies.)	
		II: FOLFOX	VII 2018 – X 2019				
		III: nal-IRI+5FU/LV	X 2019 – obecnie *				
Kobieta	48 lat	I: GEM	III 2020 – VI 2020	Stabilizacja	X 2020 (~3 mies.)	XII 2020 (~5 mies.)	
		II: nal-IRI+5FU/LV	VII 2020 – X 2020				

\*w momencie publikacji artykułu źródłowego

## Opracowania wtórne

W ramach poszerzonej analizy skuteczności zdecydowano się uwzględnić w ALK wnioskodawcy 7 przeglądów systematycznych. Skrótową charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów, a także najważniejsze wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Charakterystyka opracowań wtórnych**

Cel przeglądu	Rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (pacjentów)	Główne wyniki
<b>Petrelli 2017</b>				
ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia opartych na OXA lub IRI u pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki po niepowodzeniu I linii leczenia gemcytabiną.	Przegląd systematyczny i metaanaliza	Schematy oparte na OXA lub IRI, np.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nal-IRI + 5FU/FA</li> <li>• FOLFOX (5FU + LV + OXA), FOLFOX4, OFF, mFOLFOX, FOLFOX6,) <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRI (FOLFIRI, FOLFIRI3, mFOLFIRI)</li> <li>• XELOX</li> <li>• XELIRI</li> </ul> </li> </ul>	24 (1129)	Schematy leczenia oparte na OXA i IRI wykazują porównywalną skuteczność kliniczną u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po niepowodzeniu leczenia gemcytabiną.
<b>Vogel 2016</b>				
ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zaawansowanej postaci raka trzustki w oparciu o schematy z użyciem OXA i IRI u pacjentów uprzednio leczonych gemcytabiną.	Przegląd systematyczny	Schematy oparte na OXA i/lub IRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nal-IRI + 5FU/ LV</li> <li>• OFF</li> <li>• mFOLFOX6</li> <li>• mFOLFOX</li> <li>• mFOLFIRI3</li> </ul>	4 (565)	Ze względu na znaczną heterogeniczność zakwalifikowanych badań (w zakresie metodyki, stosowanych interwencji oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów) nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio terapię nal-IRI ze schematami opartymi na OXA zalecana jest oddzielna interpretacja wyników poszczególnych badań w kontekście zakwalifikowanych populacji.
<b>Garcia 2017</b>				
ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów chemioterapii stosowanych u pacjentów w podeszłym wieku z gruczolakorakiem trzustki	Przegląd systematyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFIRINOX</li> <li>• GEM + nabPTX</li> <li>• nal-IRI + 5FU/LV</li> <li>• GEM + CAPE</li> </ul>	bd (bd)	Dostępne dowody naukowe wskazują, że istotne korzyści kliniczne z zastosowania ocenianych schematów terapeutycznych mogą odnosić pacjenci w relatywnie dobrym stanie ogólnym i podeszłym wieku. Autorzy analizy nie zamieścili w badaniu wniosków odnoszących się do schematu leczenia, będącego przedmiotem zainteresowania (nal-IRI + 5FU/LV), z wyjątkiem uwagi, iż w badaniu NAPOLI-1 brali udział pacjenci do 70 r.ż.
<b>Sonbol 2017</b>				
ocena skuteczności schematów chemioterapeutycznych opartych o OXA i IRI w skojarzeniu z fluoropirymidyną u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.	Przegląd systematyczny z metaanaliza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schematy oparte o skojarzenie OXA z fluoropirymidyną</li> <li>• Schematy oparte o skojarzenie IRI/nal-IRI z fluoropirymidyną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 (895)</li> </ul>	Stosowanie schematów chemioterapii, zawierających OXA lub IRI/nal-IRI w skojarzeniu z fluoropirymidyną prowadzi do wydłużenia PFS w porównaniu ze stosowaniem schematów opartych o samą fluoropirymidynę. Dodanie IRI/nal-IRI do fluoropirymidyny wydłuża OS, czego nie obserwuje się w przypadku dodania OXA do schematu opartego o fluoropirymidynie. IRI w skojarzeniu z fluoropirymidyną, a zwłaszcza nal-IRI w skojarzeniu z 5FU jest uznawana za najbardziej odpowiednią opcję terapeutyczną dla pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu leczenia gemcytabiną.

Frampton 2020				
ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu nal-IRI w skojarzeniu z 5FU/LV u pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem przewodowym trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.	Przegląd systematyczny	nal-IRI + 5-FU/LV	bd (bd)	Schemat nal-IRI + 5FU/LV jest pierwszą zarejestrowaną terapią dla pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną do stosowania w II i kolejnych liniach leczenia. Terapia ta stanowi wartościową opcję terapeutyczną w tym wskazaniu.
Koeller 2020				
ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu nal-IRI + 5-FU/LV stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną.	Przegląd systematyczny	nal-IRI + 5-FU/LV	6 (486)	Autorzy badania wskazują, iż wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej są zbliżone do wyników badania NAPOLI-1, pomimo faktu, iż w badaniach obserwacyjnych pacjenci byli bardziej obciążeni (starsi, z bardziej znaczącą progresją choroby, gorszym stanem sprawności ogólnej i po większej liczbie linii leczenia) niż w badaniu NAPOLI-1.
Wainberg 2020				
ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych o 5-FU oraz OXA (FOLFOX) u pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki po niepowodzeniu terapii gemcytabiną i porównanie uzyskanych wyników z wynikami dla terapii nal-IRI + 5-FU/LV.	Przegląd systematyczny z metaanalizą	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX</li> <li>• nal-IRI + 5-FU/LV</li> </ul>	11 (454)	Schematy leczenia oparte na OXA i 5-FU oraz nal-IRI + 5-FU/LV cechują się numerycznie zbliżoną skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po niepowodzeniu leczenia gemcytabiną.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W AKL wnioskodawcy podano, że 22 kwietnia 2021 r. dokonano przeszukania ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających irynotekan liposomowy, 5-fluorouracyl, leukoworyna oraz oksaliplatyna, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

W wyniku przeszukiwań wnioskodawcy informacje dotyczące wnioskowanej interwencji odnaleziono jedynie na stronie URPL. Komunikat odnosił się do zmiany zapisu mocy produktu leczniczego Onivyde. Zmiana postaci z trójwodnego chlorowodorku irynotekanu (5mg/ml) na wolną zasadę (4,3 mg/ml) wiąże się z obniżeniem zalecanej początkowej dawki produktu z 80 mg/m<sup>2</sup> na 70 mg/m<sup>2</sup>. Producent informuje o ryzyku błędu medycznego i konieczności sprawdzenia czy dawka produktu leczniczego została obliczona poprawnie. Zastosowanie nieprawidłowego algorytmu dawkowania może spowodować 16% błąd dawkowania, dla którego kliniczne efekty oraz dane dotyczące bezpieczeństwa nie zostały jeszcze poznane.

Odnaleziono również komunikaty dotyczące komparatorów dla ocenianej interwencji, zostały one przedstawione w rozdziale 9.1 Alerty bezpieczeństwa AKL.

W ramach wyszukiwania własnego, przeprowadzonego 17.06.2021 r. analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących nal-IRI.

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Onivyde pegylated liposomal najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, neutropenia, zmęczenie, astenia, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej i gorączka. Do ciężkich działań niepożądanych występujących często ( $\geq 2\%$ ) należały: biegunka, wymioty, gorączka neutropeniczna, nudności, gorączka, posocznica, odwodnienie, wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek i małopłytkowość.

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej, wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane porównujące schemat leczenia gruczolakoraka trzustki w stadium uogólnionym ze wskazanym komparatorem – 5FU/LV. Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeżycia całkowitego pacjentów wskazują na wydłużenie przeżycia populacji leczonej terapią skojarzoną nal-IRI + 5FU/LV o 2 miesiące względem komparatora. Najnowsza analiza wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu o 25%. Dla drugorzędnego punktu końcowego przeżycie wolne od progresji PFS wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV wiązało się z wydłużeniem okresu przeżycia wolnego od progresji o średnio 1,6 miesiąca. Wynik hazardu względnego dla najnowszej analizy cząstkowej świadczy o 43-procentowej redukcji ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu do grupy 5FU/LV. Analiza wyników z badania NAPOLI-1 pod względem bezpieczeństwa stosowania obu schematów terapii nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby pacjentów z AEs, TEAE oraz ciężkich TEAE.

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla podgrupy pacjentów *per protocol* [redacted]. W analizie PP wykazano 43% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie stosującej wnioskowaną technologię, jak i różnicę w prawdopodobieństwie przeżycia pacjentów stosujących nal-IRI w 6. oraz 12. miesiącu badania. W populacji PP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka zaprzestania terapii z powodu AE. Istotnie statystycznie wyższe było ryzyko redukcji dawki z powodu AE w grupie leczonej nal-IRI + 5FU/LV

Ograniczeniem jest brak badań randomizowanych, porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z drugim komparatorem – schematem FOLFOX. Odnaleziono dwa badania porównujące bezpośrednio skuteczność kliniczną schematu FOLFOX z komparatorem 5FU/LV (PANCREOX, CONKO-003), jednak ich wyniki wskazują na sprzeczne względem siebie wyniki w pierwszorzędnym punkcie końcowym – medianie przeżycia całkowitego. Sprzeczność wyników oraz podejrzewana heterogeniczność badań względem NAPOLI-1 były głównym argumentem wnioskodawcy dla odstąpienia od wykoanania porównania pośredniego skuteczności klinicznej irynotekanu liposomowego ze schematem FOLFOX.

W celu wykazania różnic w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii z drugim komparatorem (FOLFOX) przedstawiono retrospektywne badanie Kieler 2019. Wykazano w nim istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad FOLFOX w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (odnotowano numeryczną poprawę) pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji dla subpopulacji u pacjentów z brakiem kontroli choroby w I linii leczenia, a także w zakresie wszystkich kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (ORR, DCR, CR, PR, SD, PD, NE).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono także wyszukiwanie opracowań wtórnych. W ramach przeglądu wnioskodawca zidentyfikował dziewięć przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia: Petrelli 2017, Vogel 2016, Garcia 2017, Sonbol 2017, Frampton 2020, Koeller 2020 oraz Wainberg 2020. Wszystkie przeglądy oceniono w skali AMSTAR 2 jako przegląd o krytycznie niskiej jakości. Wyniki z jednego opracowania wtórnego uwzględniającego nal-IRI wskazują na przewagę ocenianej interwencji nad schematem FOLFOX pod względem wydłużenia całkowitego przeżycia. Pozostałe opracowania wtórne wskazują porównywalną skuteczność terapii opartej na oksaliplatynie względem nal-IRI. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych opracowań wtórnych

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

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

Jako komparatory w AE uwzględniono:

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

Analizę przeprowadzono tylko z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Jako uzasadnienie dla nieprzeprowadzania oddzielnych obliczeń dla perspektywy wspólnej wskazano: „Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym wyniki analizy z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).”

Jako technikę analityczną dla obu porównań wykorzystano analizę kosztów użyteczności (CUA). Wybór uzasadniono wykazanymi w ramach AKL wnioskodawcy IS różnicami korzyść nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV (dla OS i PFS) oraz względem FOLFOX (dla PFS).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym i przyjęto, że dla przedmiotowej populacji wynosi on 10 lat. Jako uzasadnienie wskazano bardzo krótkie czasy przeżycia pacjentów z populacji docelowej, które zwykle nie przekraczają kilku miesięcy.

W AE wnioskodawcy wykorzystano dostosowany do polskich warunków model oryginalny: „*Onivyde (nal-irinotecan) for the treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas, in combination with 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), in adult patients who have progressed following gemcitabine-based treatments, in comparison with 5-FU/LV and oxaliplatin + 5-FU/LV (FOLFOX)*”. W modelu w ramach adaptacji uwzględniono dostosowane do polskich warunków dane dotyczące: kosztów, dawkowania, wejściowej charakterystyki populacji (powierzchni ciała pacjenta) oraz użyteczności stanów zdrowia.

„Skonstruowany model jest modelem „obszaru pod krzywą” (AUC, ang. *area under the curve* (...)). Model uwzględnia trzy kluczowe, wzajemnie wykluczające się stany zdrowia związane z przeżyciem:

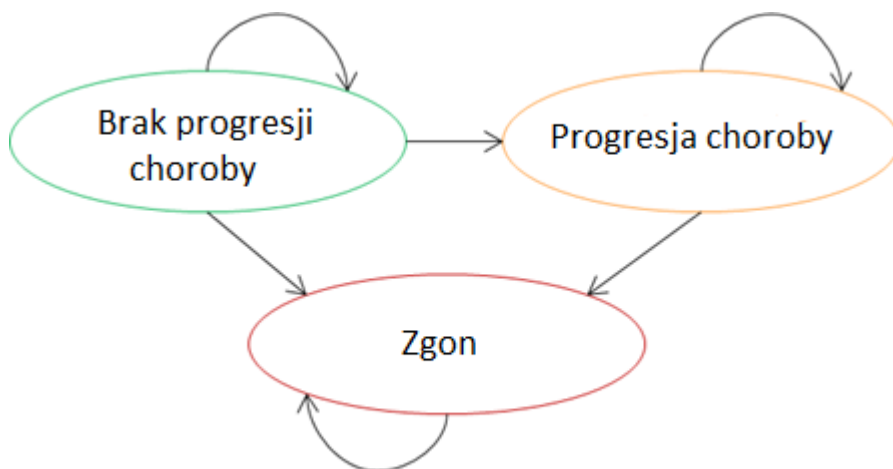
- brak progresji choroby - choroba wolna od progresji, określane jako stan, w którym znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie do momentu wystąpienia progresji lub zgonu. Stan przed progresją dodatkowo dzieli się na dwie fazy:
  - w trakcie terapii,
  - brak aktywnego leczenia, przed progresją,
-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

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

W modelowaniu uwzględniono również dane dotyczące czasu trwania leczenia ToT (*time on treatment*) do oszacowania kosztów leku, kosztów podania, monitorowania terapii i leczenia zdarzeń niepożądanych.

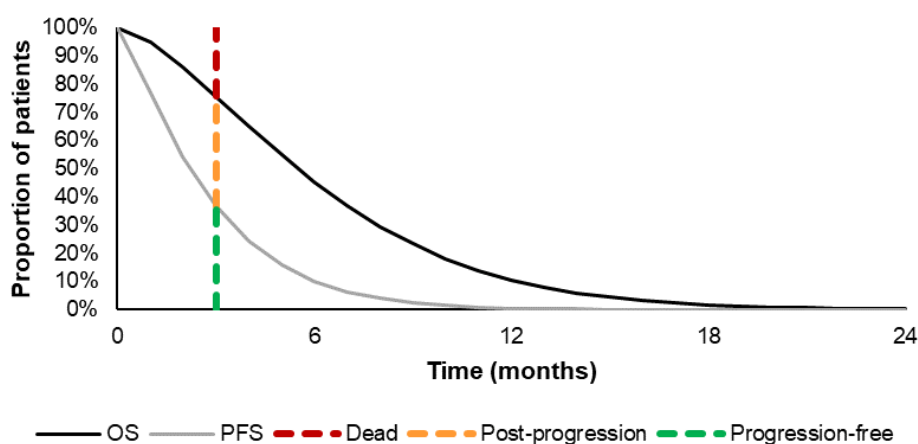
Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, w związku z czym nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu.



Rysunek 6. Struktura modelu wnioskodawcy

Na poniższym rysunku przedstawiono sposób implementacji krzywych OS i PFS w modelu wnioskodawcy.



Rysunek 7. Diagram ilustrujący, w jaki sposób krzywe przeżycia zostały uwzględnione w modelu

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- czas trwania terapii (ToT);
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania naI-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV w zakresie krzywych przeżycia ToT, PFS i OS pochodziły z badania NAPOLI-1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej schematu FOLFOX określono na podstawie danych z publikacji Kieler 2019.

W związku z brakiem opublikowanych danych dotyczących parametrów klinicznych dla całego uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego (10 lat), konieczne było ekstrapolowanie danych pochodzących z badania NAPOLI-1 za pomocą dopasowania odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa do krzywych Kaplana-Meiera. W analizie rozważano krzywe zgodnie z rozkładem: Weibulla, Gompertza, wykładniczym, log logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma. „Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), ocenę wizualną oraz ocenę klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera.”

Dla porównania na IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV, w wariancie podstawowym:

- przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla OS modelowano w oparciu o rozkład log-logistyczny (w ramach jednokierunkowej AE uwzględniono rozkłady uogólniony gamma oraz log-normalny);
- przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla PFS modelowano w oparciu o rozkład uogólniony gamma (w ramach jednokierunkowej AE uwzględniono rozkłady log-logistyczny oraz log-normalny);
- przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla ToT modelowano w oparciu o rozkład uogólniony gamma (w ramach jednokierunkowej AE uwzględniono rozkłady log-logistyczny oraz log-normalny);

Przy porównaniu na IRI + 5FU/LV vs. FOLFOX, do określenia parametrów klinicznych schematu FOLFOX wykorzystano dane dotyczące HR z publikacji Kieler 2019:

- dla OS wykazano brak IS różnic pomiędzy obiema interwencjami – dla obu interwencji uwzględniono krzywą dla IRI + 5FU/LV;
- dla PFS wykazano IS różnicę na korzyść na-IRI + 5FU/LV, krzywą PFS dla FOLFOX oszacowano przy uwzględnieniu  $HR = 0,47$  (95%CI: 0,27; 0,81);
- dla krzywej ToT przyjęto wartość współczynnika HR taką samą, jak w doniesieniu do PFS (ToT nie było raportowane w badaniu Kieler 2019)

Sposób modelowania oraz dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły z oryginalnego modelu (na podstawie NAPOLI-1). Uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane: ból brzucha, niedokrwistość, biegunka, zmęczenie, nudności, neutropenia, wymioty.

Informacje dotyczące charakterystyki populacji docelowej pochodziły z:

- wiek pacjentów oraz struktura płci - badanie NAPOLI-1;
- powierzchnia ciała pacjentów (konieczna do ustalenia dawkowania) – badanie NAPOLI-1, dane GUS, publikacja Sacco 2010;
- śmiertelność naturalna – dane GUS;

Dawkowanie na IRI ustalono na podstawie ChPL Onivyde, dawkowanie schematu 5FU/LV ustalono na podstawie danych z badania NAPOLI-1, dawkowanie schematu FOLFOX ustalono na podstawie wytycznych PTOK.

„W modelu uwzględniono względną intensywność dawki dla rozważanych leków (ang. *relative dose intensity*, RDI), tj. stosunek średniej stosowanej dawki do dawki zalecanej. Wartości RDI dla schematów na-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV przyjęto na podstawie badania NAPOLI-1. (...) Wartości RDI dla leków stosowanych w schemacie FOLFOX przyjęto konserwatywnie na podstawie wartości dla schematu na-IRI + 5FU/LV przy założeniu, że RDI dla OXA odpowiada wartości RDI dla na-IRI.”

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;



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

[redacted]. Koszty pozostałych preparatów ustalono na podstawie komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii.

Pozostałe koszty zostały zaczerpnięte z oszacowań przeprowadzonych na potrzeby AWB.

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu wnioskodawcy zostały ustalone na podstawie danych z publikacji Romanus 2012 (użyteczności pacjentów w stanie po progresji choroby oraz przed progresją choroby – z podziałem na pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz stabilizacją choroby). Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie danych z publikacji Tam 2013.

### Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

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

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	nal-IRI + 5FU/LV	5FU/LV	nal-IRI + 5FU/LV	FOLFOX
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w miejsce 5FU/LV z perspektywy NFZ jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w miejsce FOLFOX z perspektywy NFZ jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

#### nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), z perspektywy NFZ jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- względem porównania ze schematem 5FU/LV; Onivyde pegylated liposomal, fiołka 43 mg: [REDACTED].

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

#### nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX

Ze względu na fakt, że dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego nal-IRI, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [REDACTED].

Oszacowane ceny maksymalne są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

#### **Deterministyczna analiza wrażliwości**

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- alternatywny horyzont czasowy – 3 lata;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- alternatywną średnią powierzchnię ciała;
- alternatywne krzywe Kaplana-Meiera dla OS, PFS i ToT;
- alternatywne częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu FOLFOX (jak dla schematu 5FU/LV);
- alternatywne względne intensywności dawek leków;
- alternatywny odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby;
- alternatywne wartości użyteczności oraz spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych;
- alternatywne dawkowanie schematu FOLFOX.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty [REDACTED].

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy.

<sup>1</sup> 155 514 PLN/QALY

Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Testowany parametr / założenie	Wartość / założenie analizy podstawowej	Wartość / założenie analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ	
			ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
<b>nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV</b>				
Wynik analizy podstawowej			[redacted]	
Horyzont czasowy analizy	10 lat	3 lata	[redacted]	[redacted]
Sposób modelowania rozkładu krzywych OS	log-logistyczny	Uogólniony gamma	[redacted]	[redacted]
		Log-normalny	[redacted]	[redacted]
Sposób modelowania rozkładu krzywych ToT	Uogólniony gamma	Log-normalny	[redacted]	[redacted]
		log-logistyczny	[redacted]	[redacted]
Alternatywne wartości użyteczności	na podstawie badań Romanus 2012 i NAPOLI-1	wartości z modelu oryginalnego	[redacted]	[redacted]
<b>nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX</b>				
Wynik analizy podstawowej			[redacted]	
Horyzont czasowy analizy	10 lat	3 lata	[redacted]	[redacted]
Sposób modelowania rozkładu krzywych OS	log-logistyczny	Uogólniony gamma	[redacted]	[redacted]
		Log-normalny	[redacted]	[redacted]
Sposób modelowania rozkładu krzywych ToT	Uogólniony gamma	Log-normalny	[redacted]	[redacted]
		log-logistyczny	[redacted]	[redacted]
Alternatywne wartości użyteczności	na podstawie badań Romanus 2012 i NAPOLI-1	wartości z modelu oryginalnego	[redacted]	[redacted]

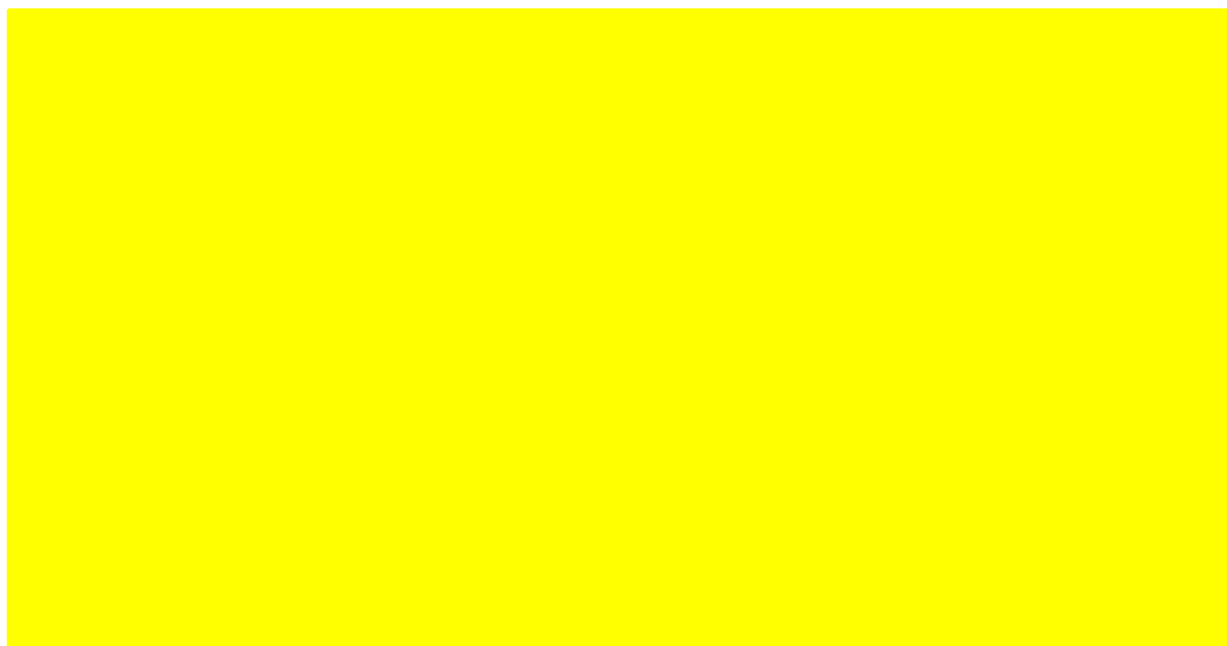
Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że [redacted]

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Wyniki PSA dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV



**Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu nal-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV**



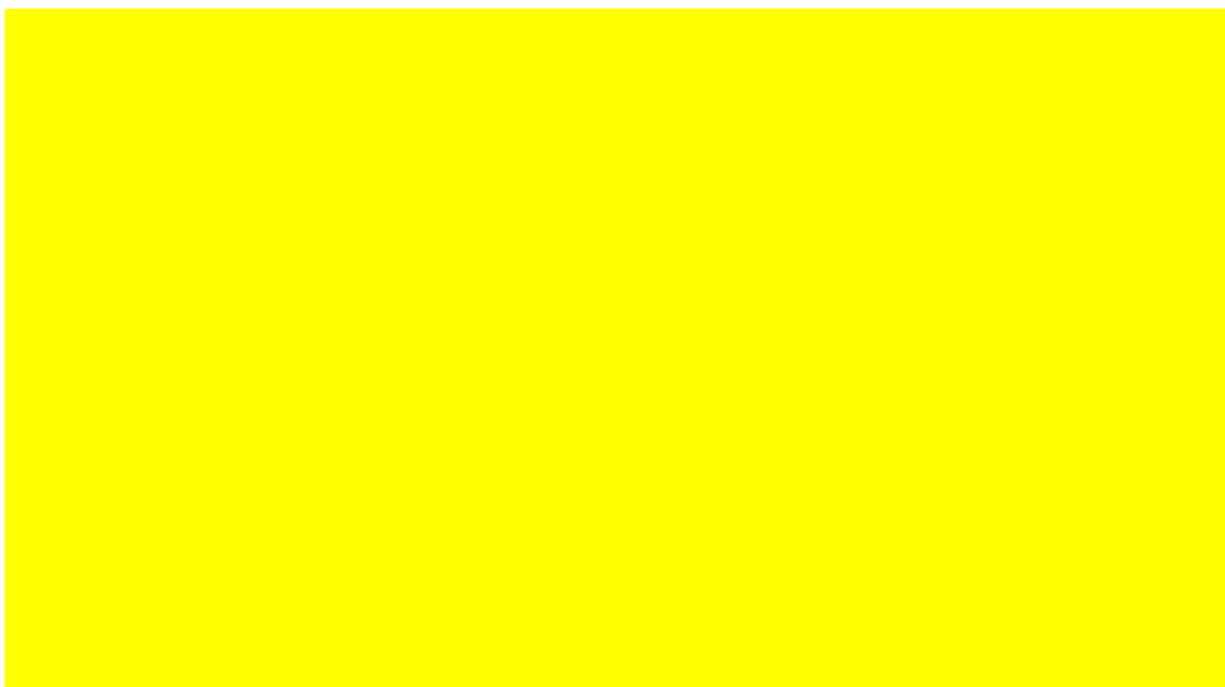
**Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu nal-IRI + 5FU/LV z 5FU/LV**



Wyniki PSA dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX



**Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX**



**Wykres 4. Krzywa opłacalności dla QALY w porównaniu naI-IRI + 5FU/LV z FOLFOX**



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AE jako komparatory uwzględniono następujące technologie medyczne: schemat 5FU/LV oraz schemat FOLFOX. Wskazane technologie są zgodne z opcjami leczenia populacji docelowej wskazanymi w rekomendacjach klinicznych oraz opiniach ekspertów klinicznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ocenę skuteczności technologii wnioskowanej względem komparatorów przeprowadzono w oparciu o odnalezione w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy: <ul style="list-style-type: none"> <li>1 badanie randomizowane z porównaniem bezpośrednim nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV - NAPOLI-1;</li> <li>1 badanie RW z porównaniem nal-IRI + 5FU/LV vs. FOLFOX – Kieler 2019.</li> </ul>
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy uwzględniono dożywni horyzont czasowy, który dla ocenianej populacji ustalono na 10 lat. Jest to podejście zasadne W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wariant z 3 letnim horyzontem czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W AE wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności z odnalezionych publikacji oraz badania NAPOLI-1
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 9 AE wnioskodawcy):

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Brak jest danych polskich o charakterystyce początkowej pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki. Początkowy wiek pacjentów i rozkład ze względu na płeć przyjęto na podstawie badania NAPOLI-1, a średnią powierzchnię ciała przyjęto na podstawie danych dla pacjentów z rakiem w Wielkiej Brytanii z badania Sacco 2010.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania NAPOLI-1 oraz Kieler 2019 włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania leczenia dla nal-IRI + 5FU/LV oraz 5FU/LV modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu

na podstawie danych surowych z badania NAPOLI-1. W celu wyznaczenia efektywności schematu FOLFOX stosowane są współczynniki HR z badania Kieler 2019. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.

- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, z tego względu zastosowano wartości z zagranicznych źródeł literaturowych.
- Ze względu na brak odpowiednich danych dla schematu FOLFOX dotyczących odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby, prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz współczynników RDI, wartości tych parametrów przyjęto zgodnie z danymi dostępnymi dla schematów nal-IRI + 5FU/LV lub 5FU/LV. Dla każdego z parametrów przyjęto zestaw wartości najbardziej konserwatywny dla wyników analizy - odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po progresji choroby oraz współczynniki RDI w ramieniu FOLFOX przyjęto jak dla schematu nal-IRI + 5FU/LV, natomiast prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto równe wartościom w ramieniu 5FU/LV. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w ramach którego wartości wszystkich wspomnianych trzech parametrów przyjęto zgodnie z danymi dla schematu nal-IRI + 5FU/LV oraz scenariusz z uwzględnieniem danych dla schematu 5FU/LV.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane dotyczące wartości parametrów klinicznych oraz użyteczności uwzględnione w modelu analizy ekonomicznej pochodziły z odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego publikacji naukowych. Dla większości parametrów nie odnaleziono danych odnoszących się bezpośrednio do populacji polskiej.

Założony w wariantcie podstawowym AE horyzont czasowy (10 lat) jest dłuższy niż okresy obserwacji dostępnych badań klinicznych, w związku z czym konieczne było ekstrapolowanie danych. Dobór odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa przebiegu krzywych został przeprowadzony właściwie – wybrano najlepiej dopasowane krzywe na podstawie analizy kryteriów AIC i BIC.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W AE wnioskodawcy uwzględniono ceny z przetargów oraz z komunikatu DGL –

Wartości zidentyfikowanych parametrów istotnych dla wyników oszacowań zostały przetestowane w ramach deterministycznej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. Największy wpływ na wynik jednokierunkowej analizy wrażliwości miało uwzględnienie alternatywnym metod ekstrapolacji krzywych Kaplana-Meiera. Analizy wrażliwości dla zdecydowanej większości scenariuszy zachowują wnioskowanie analizy podstawowej: oceniana technologia lekowa jest droższa i skuteczniejsza od komparatorów, oszacowane wartości ICUR wielokrotnie przekraczają obowiązujący próg opłacalności.

Największymi ograniczeniami AE wnioskodawcy są: brak danych odnoszących się bezpośrednio do polskiej populacji oraz konieczność uwzględniania w modelu danych odnoszących się do skuteczności klinicznej pochodzących z ekstrapolacji.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AE wnioskodawcy przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

#### Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- przeprowadzono systematyczne testowanie modelu;
- przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów;
- sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

Wszystkie wykryte w trakcie walidacji wewnętrznej błędy zostały poprawione.

#### Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie badań obserwacyjnych dla interwencji uwzględnionych w AE wnioskodawcy. W jego ramach odnaleziono jedno badanie Zaanan 2014, w którym oceniano efektywność stosowania schematu FOLFOX u pacjentów leczonych w drugiej linii przerzutowego raka trzustki. W pierwszej linii wszyscy pacjenci otrzymali schemat oparty na gemcytabinie (w skojarzeniu lub monoterapii). Sposób 27 pacjentów, 78% miało stan sprawności ECOG 0–2. Wyniki AE porównano również z wynikami badania obserwacyjnego Kieler 2019, uwzględnionego w analizach wnioskodawcy. Porównanie przeprowadzono w zakresie OS i PFS.



#### Walidacja konwergencji



### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych

## 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że terapia wnioskowaną technologią lekową jest



Wartości zidentyfikowanych parametrów istotnych dla wyników oszacowań zostały przetestowane w ramach deterministycznej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości.





Największymi ograniczeniami AE wnioskodawcy są: brak danych odnoszących się bezpośrednio do polskiej populacji oraz konieczność uwzględniania w modelu danych odnoszących się do skuteczności klinicznej pochodzących z ekstrapolacji.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „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 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 stosowanej w stadium uogólnienia choroby, zgodnie z kryteriami uzgodnionego z Ministrem Zdrowia programu lekowego.” Założono, że nal-IRI finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W AWB wnioskodawcy wskazano, iż „ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków i świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię” w AWB przedstawiono perspektywę płatnika publicznego. Przekazany wraz z AWB wnioskodawcy model elektroniczny nie umożliwia oszacowania wydatków z perspektywy wspólnej (uwzględniającej NFZ i pacjenta).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, założono, że refundacja wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego rozpocznie się [REDAKTOWANE] (w AWB kolejne lata refundacji określono jako rok [REDAKTOWANE] (**komentarz analityka Agencji:** w niniejszej AWA zastosowano zapis: I i II rok refundacji)).

W AWB wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował utrzymanie aktualnego stanu refundacyjnego, w którym produkt leczniczy Onivyde nie jest finansowany ze środków publicznych, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują jeden z wielu dostępnych schematów leczenia (łącznie 11 schematów: 5-FU/LV, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, GEM (monoterapia), GEM+nabPTX, GEM+CIS, GEM+CPE, GEM+OXA, GEM+ERL, CPE (monoterapia)). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Onivyde, stosowany w skojarzeniu z 5-FU/LV (nal-IRI + 5-FU/LV), zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach ocenianego programu lekowego w ramach nowej grupy limitowej. „ [REDAKTOWANE]

„W obliczeniach analizy każdy rok podzielono 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.”

W ramach analizy wrażliwości testowano niepewne parametry (opisane w rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA), w tym analizę scenariuszy skrajnych dotyczących udziałów schematów leczenia, a także parametrów odnoszących się do liczebności populacji docelowej.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 365.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową w analizie podstawowej AWB wnioskodawcy stanowią „dorośli pacjenci z uogólnionym gruczolakorakiem 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.

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.”

W scenariuszu podstawowym AWB wnioskodawcy populację szacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), Map Potrzeb Zdrowotnych (Więckowska 2015), polskiego badania COGNOSCO z 2019 r. (badanie ankietowe polskich lekarzy zajmujących się leczeniem pacjentów z rakiem trzustki (materiały niepublikowane wnioskodawcy), skrótowy opis badania znajduje się w rozdz. A.2.1. AWB wnioskodawcy) oraz zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyników zagranicznych badań epidemiologicznych. „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.”

Na podstawie odnalezionych publikacji, w oszacowaniach liczebności populacji docelowej uwzględniono kolejne parametry:

- liczbę nowych chorych z rakiem trzustki: źródło danych: KRN (średnia z lat 2012-2018)

Wnioskodawca wskazał, iż czas przeżycia pacjentów z populacji docelowej jest krótki. „W przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem trzustki, niekwalifikujących się do resekcji, średni czas przeżycia wynosi 6–10 miesięcy dla choroby miejscowo zaawansowanej i ok. 3–6 miesięcy w przypadku choroby uogólnionej. Odsetek pacjentów, którzy przeżywają więcej niż 12 miesięcy wynosi ok. 10%.” W związku z faktem, iż „w przypadku postaci przerzutowej do większości zgonów dochodzi w pierwszym roku od ich zdiagnozowania”, w AWB wnioskodawcy przyjęto, że liczba nowych zachorowań jest tożsama z liczbą zgonów w danym roku. Jako wyjaśnienie wskazano, iż „takie podejście pozwala na odstępianie 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.”

Należy zwrócić uwagę, że powyższe założenie nie znajduje odzwierciedlenia w modelu BIA wnioskodawcy, gdyż model pomimo przyjęcia założenia o pominięciu pacjentów, którzy przetrwali 12 miesięcy (dożyli do drugiego roku), uwzględnia leczenie pacjentów przeżywających jeden rok.

Na podstawie analizy dostępnych danych KRN (tj. z lat 1999-2018), stwierdzono, iż „od roku 2012 łączna roczna liczba zgonów z powodu raka trzustki utrzymuje się na podobnym poziomie”. W związku z tym, w wariantie podstawowym przyjęto, że w kolejnych latach AWB liczba zgonów będzie wartością stałą, uwzględniono średnią liczbę zgonów z lat 2012-2018.

„W wariantie alternatywnym, będącym jednocześnie prognozą maksymalną, przewidywaną liczbę zgonów obliczono metodą regresji liniowej na podstawie danych KRN z lat 1999–2018.”

- liczbę pacjentów z gruczolakiem trzustki: 91,9%, źródło danych: badanie COGNOSCO, dane KRN

Wnioskodawca zaznaczył, iż liczba nowych rozpoznań w AWB wnioskodawcy „jest szacowana na podstawie danych o liczbie zgonów i jest wyższa niż przyjęto na potrzeby badania COGNOSCO”.

- liczbę pacjentów z przerzutami (w stadium IV nowotworu): 86,6%, źródło danych: badanie COGNOSCO

„Na liczbę pacjentów z uogólnionym gruczolakorakiem trzustki składają się chorzy z wtórnie oraz pierwotnie uogólnionym rakiem trzustki (...).” Na podstawie badania COGNOSCO wnioskodawca ekstrapolował dane odnoszące się do odsetka pacjentów z pierwotnie uogólnionym gruczolakiem trzustki oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiła progresja do postaci wtórnie uogólnionej.

- liczbę pacjentów leczonych w I linii: 78,0%, źródło danych: badanie COGNOSCO
- liczbę pacjentów po niepowodzeniu leczenia GEM: źródło danych: badanie COGNOSCO
  - niepowodzenie GEM w I linii:
    - leżeni GEM w I linii: 54,4%,
    - rozpoczynający II linię leczenia: 57,0%,
    - kwalifikujący się do leczenia na I-IRI: 76,8%;
  - niepowodzenie GEM w II linii:
    - nieleżeni GEM w I linii: 45,6%,
    - rozpoczynający II linię leczenia: 57,0%,

- leczeni GEM w II linii: 61,3%,
- rozpoczynający III linię leczenia: 18,0%,
- kwalifikujący się do leczenia nal-IRI: 67,7%.

„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 Onivyde.”

„Charakterystykę pacjentów (pow. ciała) przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej”, w analizie podstawowej AWB wnioskodawcy dane dotyczące średniej powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej zaczerpnięto z publikacji Sacco 2010.

Dla schematów nal-IRI+5-FU/LV, 5-FU/LV i FOLFOX schematy dawkowania, parametry skuteczności (OS, PFS i ToT) i bezpieczeństwa (AEs) zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. „Analogicznie jak w analizie ekonomicznej przyjęta jest „średnia” skuteczność ocenianych schematów bez względu na linię leczenia.” Natomiast „dla pozostałych schematów, wartości tych parametrów przyjęto na podstawie odnalezionych źródeł danych lub przyjmowano odpowiednie założenia o charakterze arbitralnym”:

- schematy dawkowania: wykorzystano dawkowanie opisywane w ramach wytycznych klinicznych oraz w ramach odnalezionych przez wnioskodawcę badań klinicznych;
- OS, PFS, ToT: „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.”;
- AEs: założono, iż:
  - „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)”.

„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.”

Udziały schematów leczenia uwzględnione w scenariuszu istniejącym AWB wnioskodawcy zaczerpnięto z badania COGNOSCO.

W scenariuszu nowym oszacowania dotyczące rozpowszechnienia schematu nal-IRI+5-FU/LV oparto o dane z badania Kieler 2020. Założono, że „odsetek pacjentów leczonych w II linii jest taki sam bez względu na przyjmowany schemat leczenia w I linii leczenia”, i przyjęto, iż „udział nal-IRI + 5-FU/LV w II linii leczenia po niepowodzeniu GEM wynosi 37,0%”. Ponadto, w AWB założono, iż docelowe rozpowszechnienie wnioskowanej technologii zostanie osiągnięte od początku jej refundacji.

. Ponadto przyjęto, że aktualnie stosowane schematy będą zastępowane proporcjonalnie do ich udziałów w scenariuszu istniejącym.”

**Tabela 46. Dane wejściowe – rozpowszechnienie poszczególnych terapii na rynku w scenariuszu istniejącym wg oszacowań wnioskodawcy**

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	II linia leczenia	III linia leczenia	II linia leczenia	III linia leczenia
nab-IRI+5FU/LV	0%		37,04%	
5-FU/LV	11,09%	19,39%	6,24%	9,33%
FOLFOX	38,31%	26,53%	21,55%	12,77%
FOLFIRI	20,16%	24,49%	11,34%	11,79%
FOLFIRINOX	15,12%	1,02%	8,51%	0,49%
CPE (mono)	6,05%	9,18%	6,05%	9,18%
GEM (mono)	4,03%	8,16%	4,03%	8,16%
GEM + CIS	3,02%	5,10%	3,02%	5,10%
GEM + nabPTX	1,01%	0%	1,01%	0%
GEM + CPE	1,01%	1,02%	1,01%	1,02%
GEM + OXA	0,20%	4,08%	0,20%	4,08%
GEM+ERL	0%	1,02%	0%	1,02%

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- leków: wnioskowana technologia – założenie wnioskodawcy, koszty nab-paklitakselu oszacowano na podstawie danych z odnalezionych przetargów, a dla pozostałych leków przyjęto średni koszt tych substancji na podstawie danych z komunikatu DGL NFZ z ostatniego miesiąca, dla którego dostępne były dane (tj. ze stycznia 2021 r. lub z grudnia 2020 r.);
- podania leków (w tym dla kolejnych linii leczenia): oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL i Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 16.03.2021 r.;
- diagnostyki: koszty kwalifikacji do programu oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL z dnia 1.04.2021 r. (świadczenie: Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki);
- monitorowania leczenia: oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 16.03.2021 r. (świadczenie: Okresowa ocena skuteczności chemioterapii) oraz Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ (świadczenie: Świadczenie w zakresie onkologii);
- leczenia zdarzeń niepożądanych: „koszty leczenia biegunki, nudności, neutropenii oraz wymiotów zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012”, „koszty leczenia niedokrwistości wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2019)”, koszty leczenia zmęczenia oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 25/2020/DSOZ z dnia 28.02.2020 r., a w przypadku kosztów leczenia bólu brzucha, wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na nieprecyzyjne określenie zdarzenia nie było możliwe oszacowanie kosztu, dlatego w analizie przyjęto dla niego wartość zerową”;
- koszty po progresji (koszty kolejnej linii, koszty opieki paliatywnej),
- opieki terminalnej.

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% (w jednym z scenariuszy analizy wrażliwości (wariant E) odsetek ten wynosi 30,0%).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	780	780
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	289	289

\*w AWB wnioskodawcy wskazano „Według wyników badania COGNOSCO [5] spośród pacjentów otrzymujących II linię leczenia uogólnionego gruczolakoraka 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 przekłada się to na około 2 pacjentów rocznie, którzy rozpoczynają leczenie za pomocą wnioskowanej technologii.”

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

	I rok		II rok	
	liczba	koszt	liczba	koszt
Populacja				
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	780		780	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0		0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	289		289	
Koszty				
Koszty całkowite				
Koszty jednostkowe				
Koszty całkowite				
Koszty jednostkowe				
Koszty całkowite				
Koszty jednostkowe				
Koszty całkowite				
Koszty jednostkowe				
Koszty całkowite				
Koszty jednostkowe				
Koszty całkowite				
Koszty jednostkowe				

\*wyższe koszty w drugim roku analizy wynikają z założenia modelu o pozostaniu części pacjentów w terapii po pierwszym roku

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted]

Należy zwrócić uwagę, iż w przedstawionym w papierowym dokumencie opisie zasady działania modelu BIA wskazano, iż cała populacja rozpoczynająca leczenie w danym roku, umiera przed jego zakończeniem [redacted]

Jednak model BIA uwzględnia przeżycie i leczenie pacjentów dłużej niż rok, [redacted] (patrz rozdz. 6.1.2 AWA).

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Większość założeń wnioskodawcy zostało wystarczająco uzasadnione. W ramach oszacowań uwzględniono polskie dane, w tym niepublikowanego badania COGNOSCO. Należy zauważyć, iż jako podstawę oszacowań liczebności populacji docelowej stanowiła liczba zgonów pacjentów z rakiem trzustki. Jak wskazał wnioskodawca, „odsetek pacjentów (komentarz analityka Agencji: pacjentów z rakiem trzustki), którzy przeżywają więcej niż 12 miesięcy wynosi ok. 10%”. W AWB wnioskodawcy nie uwzględniono chorych z lat wcześniejszych, co może mieć wpływ na niepewność oszacowań liczebności populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji oraz ustawy refundacyjnej, według której pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez na-IRI nie jest możliwe. Jak wskazał wnioskodawca w rozdz. 7. AWB wnioskodawcy, założenie udziałów na-IRI w rynku leków, oparte na danych z jednego badania, stanowi jedno z ograniczeń analizy. W AWB wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w scenariuszu nowym udział na-IRI wyniesie 37%, natomiast według eksperta ankietowanego przez Agencję odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie 30%.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE wnioskodawcy jako komparatory dla wnioskowanej technologii przyjęto 2 schematy: 5-FU/LV i FOLFOX, natomiast w AWB uwzględniono wszystkie stosowane w praktyce kliniczne schematy (tj.: 5-FU/LV, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, GEM (monoterapia), GEM+nabPTX, GEM+CIS, GEM+CPE, GEM+OXA, GEM+ERL, CPE (monoterapia)). Wnioskodawca wskazał, iż celem takiego podejścia było możliwie dokładne oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt Onivyde nie jest aktualnie refundowany, natomiast na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić, jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. Parametr dotyczący deklarowanej rocznej wielkości dostaw leku jest niższy niż zakładany w AWB wnioskodawcy poziom sprzedaży
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wskazano wariant minimalny i maksymalny.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

**Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 7 AWB wnioskodawcy):**

- „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), 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. 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.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Parametr dotyczący deklarowanej rocznej wielkości dostaw leku jest niższy niż zakładany w AWB wnioskodawcy poziom sprzedaży.

-  - nie wpływa na wnioskowanie.

Należy zwrócić uwagę, iż w przedstawionym w papierowym dokumencie opisie zasady działania modelu BIA wskazano, iż cała populacja rozpoczynająca leczenie w danym roku, umiera przed jego zakończeniem. Jednak model BIA uwzględnia przeżycie i leczenie pacjentów dłużej niż rok. Model w prawidłowy sposób uwzględnia wskazaną populację.

**6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy**

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdziale powyżej). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Oszacowania liczebności populacji docelowej w AWB wnioskodawcy wykonano na podstawie rocznej liczby zgonów z powodu raka trzustki. W modelu nie uwzględniono pacjentów, którzy od otrzymania diagnozy przeżywają ponad 12 miesięcy (wnioskodawca wskazał, iż jest to 10% pacjentów ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem trzustki, niekwalifikujących się do resekcji). Podkreślono, iż „w przypadku zastosowania „standardowego” sposobu szacowania populacji, tj. wychodząc od liczby zachorowań (zapadalność) byłoby konieczne uwzględnienie chorych z lat wcześniejszych.” Natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, pacjenci, którzy przeżywają ponad rok od rozpoznania gruczolakoraka trzustki z przerzutami odległymi, u których nastąpiła progresja po terapii GEM nie są wykluczani z udziału w programie. Możliwość uwzględnienia w oszacowaniach wnioskodawcy tej grupy pacjentów nie była testowana w ramach analizy wrażliwości. Takie podejście może wpływać na niedoszacowanie liczebności populacji docelowej.

Porównanie danych wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji docelowej z otrzymaną przez Agencję opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Krzakowskiego, nie pozwala na jednoznaczną ocenę poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań. Na podstawie



przedstawionych przez eksperta oszacowań własnych wskazano, że obecna liczba dorosłych pacjentów z uogólnionym rakiem trzustki i progresją choroby po chemioterapii gemcytabiną wynosi 1 200 osób, a odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to 30% (czyli około 360 chorych). W wariantcie podstawowym dla danych przedstawionych przez profesora Krzakowskiego koszty inkrementalne

Źródłem danych dotyczących liczebności populacji docelowej były polskie dane, w tym niepublikowane badanie wnioskodawcy (COGNOSCO), w ramach którego „przeprowadzono bezpośrednie wywiady z 30 lekarzami z 29 ośrodków, którzy prowadzą leczenie systemowe gruczolakoraka trzustki oraz przeanalizowano dane ze 111 dzienników retrospektywnych pacjentów, które uzupełniane były przez lekarzy i zawierały całą historię leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki”. Również udziały schematów leczenia uwzględnione w scenariuszu istniejącym AWB wnioskodawcy zaczerpnięto z badania COGNOSCO. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródła ww. danych, co w opinii analityków Agencji jest podejściem prawidłowym.

W analizie podstawowej AWB rozpowszechnienie poszczególnych schematów w scenariuszu istniejącym zaczerpnięto z badania COGNOSCO, dodatkowo, w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości testowano alternatywne udziały w rynku komparatorów: 5-FU/LV, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, GEM (mono), GEM + nabPTX, inne schematy z GEM. Należy jednak zauważyć, iż w AWB wnioskodawcy jednym z komparatorów jest także CPE stosowana w monoterapii, natomiast w ramach analizy wrażliwości nie testowano jej alternatywnych udziałów i nie przedstawiono wyjaśnienia takiego podejścia.

Wnioskodawca wskazał, iż schematy dawkowania, parametry skuteczności (OS, PFS i ToT) i bezpieczeństwa (AEs) dla schematów nieuwzględnionych w AKL i AE wnioskodawcy (tj. FOLFIRI, FOLFIRINOX, GEM (monoterapia), GEM+nabPTX, GEM+CIS, GEM+CPE, GEM+OXA, GEM+ERL, CPE (monoterapia)) „przyjęto na podstawie odnalezionych źródeł danych lub przyjmowano odpowiednie założenia o charakterze arbitralnym”, jednakże założeń tych (szczególnie przyjętych arbitralnie) nie testowano w ramach analizy wrażliwości.

Po dacie złożenia wniosku zostało opublikowane nowe obwieszczenie MZ (obwieszczenie aktualne na dzień ukończenia niniejszej AWA: z dnia 21.04.2021 r.), jednakże w AWB wnioskodawcy do oszacowania kosztów leków zostały wykorzystane dane NFZ.

W związku z faktem, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji i komparatorów (5-FU/LV i FOLFOX) analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabeli poniżej pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne, kursywą – warianty minimalne i maksymalne.

**Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości wg wnioskodawcy – koszty inkrementalne**

Parametr [źródło]			
		I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>			
<b>A1:</b> Liczba nowych zachorowań (liczba zgonów) na raka trzustki [dane KRN (trend liniowy na podstawie lat 1999-2018)]	I rok: 5 431 II rok: 5 509		
<b>B1:</b> Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem trzustki [baza nowotworów SEER]	86,6%		
<b>C1:</b> Odsetek pacjentów z uogólnionym nowotworem [MPZ, czeski rejestr nowotworów]	74,9%		
<b>D1:</b> Odsetek pacjentów leczonych w I linii [badania zagraniczne]	96,5%		
<b>E1:</b> Odsetki charakteryzujące przebieg leczenia [badania zagraniczne, założenie wnioskodawcy (kwalifikujący się do nal-IRI)]	Niepowodzenie GEM w I linii: • leczenia GEM w I linii: 55,4%		

Parametr [źródło]			
		I rok	II rok
	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoczynający II linię leczenia: 57,2%</li> <li>kwalifikujący się do leczenia nal-IRI: 86,8%</li> </ul> Niepowodzenie GEM w II linii: <ul style="list-style-type: none"> <li>nieleczeni GEM w I linii: 44,6%</li> <li>rozpoczynający II linię leczenia: 57,2%</li> <li>leczeni GEM w II linii: 89,5%</li> <li>rozpoczynający III linię leczenia: 30,0%</li> <li>kwalifikujący się do leczenia nal-IRI: 77,7%</li> </ul>		
<b>F1:</b> Udziały schematów w scenariuszu istniejącym – średnia [badanie Taieb 2019, założenia wnioskodawcy]	<ul style="list-style-type: none"> <li>5-FU/LV: 32,23%</li> <li>FOLFOX: 34,65%</li> <li>FOLFIRI: 9,67%</li> <li>FOLFIRINOX: 6,78%</li> <li>GEM (mono): 6,61%</li> <li>GEM + nabPTX: 4,18%</li> <li>inne schematy z GEM: 5,87%</li> </ul>		
<b>G1:</b> Udział nal-IRI + 5-FU/LV w scenariuszu nowym: docelowe rozpowszechnienie zostanie osiągnięte po pewnym czasie [dane NFZ dla programów lekowych B.85 i B.88, portal IKAR pro]	I rok: 16,1% II rok: 37,0%		
<b>G2:</b> Udział nal-IRI + 5-FU/LV w scenariuszu nowym: docelowe rozpowszechnienie będzie wyższe niż obliczono na podstawie Kieler 2020 [arbitralne założenie wnioskodawcy]	I rok: 50,0% II rok: 50,0%		
<b>H1:</b> Terapie zastępowane przez nal-IRI + 5-FU/LV [założenie wnioskodawcy]	wszystkie		
<b>I1:</b> Powierzchnia ciała [badanie NAPOLI-1] (wariant minimalny)			
<b>I2:</b> Powierzchnia ciała [dane GUS] (wariant maksymalny)	1,84 m <sup>2</sup>		
<b>J1:</b> Koszt / odsetek kolejnych linii leczenia, średnia [badanie NAPOLI-1]	pacjenci rozpoczynający kolejną linię leczenia: 38,5%		

Jako wariant maksymalny uznano powierzchnię ciała według danych GUS, wynoszącą 1,84 m<sup>2</sup>, jako wariant minimalny – powierzchnię ciała według badania NAPOLI-1, wynoszącą [redacted].

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W wariantcie podstawowym dla danych przedstawionych przez profesora Krzakowskiego (1 200 pacjentów rocznie, z których 30% korzystałoby z leku Onivyde) [redacted].

[REDAKCYJNE] -  
nie wpływa na wnioskowanie.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDAKCYJNE] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [REDAKCYJNE]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków. Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów nie wpływał na zmianę wnioskowania. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji oraz udziałów poszczególnych schematów (szczególnie wnioskowanej technologii) testowane w analizie wariantów skrajnych oraz oszacowaniach własnych Agencji miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Analicyści Agencji nie zidentyfikowali żadnych nieścisłości związanych z zapisem proponowanego programu lekowego. Profesor Maciej Krzakowski w odpowiedzi na prośbę o stanowisko w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych również nie zgłosił żadnych uwag.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy) we wskazaniu gruczolakoraka trzustki w stadium uogólnionym z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.06.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „onivyde” oraz „irinotecan”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną z ograniczeniem i 4 rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na potrzebę poprawy efektywności kosztowej terapii nal-IRI + 5FU/LV. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niską jakość dowodów na skuteczność kliniczną wnioskowanej interwencji względem komparatorów oraz na jej niską efektywność kosztową. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	Leczenie przerzutowego gruczolakoraka trzustki w skojarzeniu z 5FU/LV u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie	Biorąc pod uwagę brak danych w porównaniu z protokołem FOLFIRINOX, <b>nie zaleca się</b> stosowania produktu ONIVYDE w leczeniu pierwszego rzutu z przerzutami u pacjentów w progresji po leczeniu (neo)adjuwantową gemcytabiną.
AWMSG 2016		Wyłączeni z oceny ze względu na wykonywany raport NICE
NCPE 2020		Pełen raport HTA jest wymagany do oceny efektywności klinicznej oraz kosztowej pegylowanego irynotekanu liposomowego. 04.03.2021 r. NCPE uzyskało analizy od wnioskodawcy.
NICE 2020		Pegylowany irynotekan liposomowy w skojarzeniu z 5FU/LV <b>nie jest zalecany</b> w zastosowaniu zgodnym z pozwoleniem dopuszczenia do obrotu produktu. Jednocześnie rekomendacja nie powinna wpływać na proces leczenia pacjentów korzystających z terapii nal-IRI. Komitet stwierdził, że nawet przy dużej niepewności płynącej z porównania efektywności ocenianej interwencji z komparatorem (FOLFOX), korzystanie z nal-IRI + 5FU/LV nie będzie efektywne kosztowo dla NHS.
PBAC 2018		PBAC <b>nie zaleca</b> dołączenia terapii nal-IRI + 5FU/LV do listy terapii refundowanych. Decyzję argumentuje wysokim kosztem inkrementalnym względem niskich i niepewnych korzyści klinicznych.
pCODR 2017		pERC <b>zaleca</b> refundację irynotekanu liposomowego w skojarzeniu z 5FU/LV, <b>pod warunkiem</b> poprawienia efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Komitet wydał to zalecenie, ponieważ był przekonany, że istnieje korzyść kliniczna netto ze stosowania liposomu irinotekanu w połączeniu z 5FU/LV w porównaniu z samym 5FU/LV w oparciu o niewieką poprawę przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji. pERC zauważa, że terapia skojarzona wiąże się ze zwiększoną, ale możliwą do opanowania toksycznością.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2017		Iryntotekan liposomowy <b>nie jest zalecany</b> do użycia w NHS Scotland. Uzasadnienie wnioskodawcy dotyczące kosztów leczenia w odniesieniu do jego korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, a ponadto nie przedstawiało wystarczająco solidnego uzasadnienia klinicznego lub ekonomicznego, aby uzyskać akceptację przez SMC.





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.01.2019 r. znak PLR.4600.2883.2018.12.KK (data wpływu do AOTMiT 17.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Onivyde pegylated liposomal (irynotekan liposomowy), koncentrat do sporządzenia dyspersji do infuzji, 4,3 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN 03664898104065.

Następnie pismem z dnia 28.01.2019 r. znak PLR.4600.2883.2018.17.MK (data wpływu do AOTMiT 28.01.2019 r.) Minister Zdrowia zawiesił postępowanie w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Onivyde. 30.04.2021 r. pismem znak PLR.4600.2883.2018.20.SKA wznowiono postępowanie.

Niniejsza technologia lekowa była wcześniej oceniana w ramach RDTL.

### Problem zdrowotny

Gruczolakorak trzustki (ang. pancreatic adenocarcinoma) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki, odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego. W większości przypadków (80-90%) w chwili rozpoznania nowotworu jest on w stadium zaawansowanym uniemożliwiającym chirurgiczne usunięcie. Gruczolakoraki trzustki stanowią 95% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce.

W Polsce (2013 r.) rocznie zapadalność na raka trzustki wynosiła 6,2 na 100 tysięcy mieszkańców (u mężczyzn) i 4,2 na 100 tysięcy mieszkańców (u kobiet). Nowotwór ten stanowi piątą przyczynę zgonów wywołaną rakami z rozpowszechnionymi chorobami rozrostowymi jak: rak płuca, prostaty, jelita grubego i piersi.

Rak trzustki jest bardzo agresywnym nowotworem, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Oprócz bólu, wyniszczenia i osłabienia pojawiają się powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, rozwija się niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. W przypadku raka trzustki nie ma ujednoczonego schematu postępowania. Zwykle stosowaną metodą jest leczenie radykalne. Wykazano, iż zastosowanie uzupełniającej chemioterapii (CTH) lub radioterapii (RTH) w niewielkim stopniu poprawiają wyniki leczenia wczesnego raka trzustki. Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to CTH z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH i RTH. Korzyść z chemioterapii jest niewielka, przy większej toksyczności w porównaniu z samą chorobą.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono schematy 5FU/LV oraz FOLFOX. Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego oraz są zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego włączono następujące badania:

- 1 badanie RCT NAPOLI-1 – porównanie bezpośrednie nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU/LV, opisane w 67 publikacjach,
- 1 badanie RWD – porównanie nal-IRI + 5FU/LV vs. FOLFOX – Kieler 2019 (2 publikacje).

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie Yoo 2019, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

#### Porównanie bezpośrednie nal-IRI + 5FU/LV vs. 5FU-LV. Badanie NAPOLI-1.

NAPOLI-1 jest wielośrodowym badaniem randomizowanym 3 fazy, niezaślepionym, w którym oceniano schemat nal-IRI + 5FU/LV. Według pierwszego protokołu badanie miało porównywać stosowanie irynotekanu nanoliposomalnego w monoterapii ze schematem 5FU/LV. W ramach drugiego protokołu stworzono trzecie ramię polegające na podawaniu ocenianej interwencji w skojarzeniu z 5FU/LV. Populację stanowili pacjenci z uogólnionym rakiem trzustki po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją, uwzględniając początkowe stężenie albumin ( $\geq 40$  g/l vs  $< 40$  g/l), stan ogólny pacjenta według klasyfikacji Karnofsky'ego (70 i 80 vs.  $\geq 90\%$ ) i pochodzenie etniczne (rasa kaukaska, azjatycka, pozostałe). Wyniki dla punktów końcowych badania NAPOLI-1 analizowano dla populacji:

- ITT (*intention to treat*) – wszyscy zrandomizowani pacjenci lub

- PP (*per protocol*) – pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania, byli leczeni zgodnie z randomizacją oraz otrzymali  $\geq 80\%$  protokołowanej dawki podczas pierwszych 6 tyg. trwania badania, z nie więcej niż 1 redukcją dawki, a także nie otrzymali zdefiniowanego protokołem niedozwolonego leczenia

Wyniki analiz cząstkowych dla pierwszorzędownego punktu końcowego przeżycia całkowitego pacjentów wskazują na wydłużenie przeżycia populacji leczonej terapią skojarzoną nal-IRI + 5FU/LV o 2 miesiące względem komparatora. Najnowsza analiza Wang-Gillam 2019 wykazała HR = 0,75 z istotną statystycznie przewagą ocenianej interwencji nad komparatorem. Wynik ten świadczy o zmniejszeniu ryzyka zgonu o 25%.

Dla drugorzędownego punktu końcowego przeżycie wolne od progresji PFS wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. Stosowanie nal-IRI + 5FU/LV wiązało się z wydłużeniem okresu przeżycia wolnego od progresji o średnio 1,6 miesiąca. Wynik hazardu względnego dla ocenianej technologii względem grupy 5FU/LV wyniósł 0,57.

Wyniki analiz cząstkowych wskazują, że odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) w grupie stosującej nal-IRI + 5FU/LV był 17-krotnie wyższy niż w grupie 5FU/LV (17% vs 1%). Wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter częściowej odpowiedzi na leczenie (PR). Wykazano, że w grupie leczonej nal-IRI + 5FU/LV istotnie statystycznie niższe było ryzyko progresji choroby (PD) niż w grupie leczonej według schematu 5FU/LV. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie stabilizacji choroby (SD). Zaobserwowano znamienne statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad grupą kontrolną w zakresie współczynnika kontroli choroby (DCR), definiowanego jako odsetek z liczby pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią (CR + PR) oraz chorobą stabilną (+SD), oraz pacjentów z odpowiedzią typu opisaną jako non-CR/nonPD (+nCR/nPD). Przedstawiono również procent pacjentów, u których odpowiedź na leczenie nastąpiła poprzez redukcje poziomu markera CA 19-9 o co najmniej 50% względem wartości początkowej. Wyniki analizy wskazują istotną statystycznie przewagę wnioskowanej interwencji nad komparatorem, zwiększając 3-krotnie szansę na odpowiedź mierzoną markerem

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Istotnie statystyczną przewagę wnioskowana interwencja uzyskała w domenach związanych z bezsennością oraz z bólami u pacjentów, zwiększając szansę poprawy ich jakości życia 3,5 i 2,5-krotnie, odpowiednio. Istotnie statystyczną różnicę uzyskano pod względem stabilizacji – większa liczba pacjentów uzyskiwała stabilizację w grupie kontrolnej w następujących domenach: duszność, biegunka oraz problemy finansowe. Istotnie statystyczne pogorszenie względem komparatora stwierdzono w domenie duszność.

Analiza poszczególnych okresów (TOX, TWIST, REL) wskazuje na istotnie dłuższy średni czas trwania okresów TOX i TWIST u pacjentów z grupy nal-IRI + 5FU/LV niż grupy 5FU/LV oraz brak różnic pomiędzy grupami w czasie trwania okresu REL. Irynotekan liposomowy w leczeniu uogólnionego gruczolakoraka trzustki. Różnica średniej Q-TWIST dla przeżycia skorygowanego jego jakością w ciągu 6–15 mies. okresu obserwacji pomiędzy grupami wskazuje na istotną statystycznie korzyść stosowania nal-IRI + 5FU/LV względem 5FU/LV (różnica średniej Q-TWIST: 0,7–1,2 mies.). Podobną zależność wykazano niemal we wszystkich analizowanych podgrupach (różnica Q-TWIST na korzyść nal-IRI + 5FU/LV: 0,8–1,7 mies.).

#### Analiza per protocol

Wartość hazardu względnego 0,57 w populacji PP świadczy o 43% zmniejszeniu ryzyka zgonu w grupie stosującej wnioskowaną technologię. Zauważalna jest również różnica w prawdopodobieństwie przeżycia pacjentów stosujących nal-IRI w 6. oraz 12. miesiącu badania. Wykazano istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji o 2,7 miesiąca u pacjentów w populacji PP stosujących irynotekan liposomowy. Przedstawione w publikacji Chen 2018 wyniki analizy wykazały istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad 5FU/LV dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie w populacji PP. Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był 23-krotnie wyższy w grupie stosującej wnioskowaną technologię w porównaniu do ramienia referencyjnego.

#### Efektywność kliniczna – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (Kieler 2019)

W badaniu RWD Kieler 2019 wykazano istotną statystycznie przewagę nal-IRI + 5FU/LV nad FOLFOX w populacji chorych z rakiem trzustki z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (odnotowano numeryczną poprawę) pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji dla subpopulacji u pacjentów z brakiem kontroli choroby w I linii leczenia, a także w zakresie wszystkich kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (ORR, DCR, CR, PR, SD, PD, NE), co wg wnioskodawcy może być spowodowane niewielką liczebnością próby, a w przypadku OS – również wpływem kolejnych linii leczenia.

## Analiza bezpieczeństwa

Analiza wyników z badania NAPOLI-1 pod względem bezpieczeństwa stosowania obu schematów terapii nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby pacjentów z AEs, TEAE oraz ciężkich TEAE. Istotną statystycznie przewagę w bezpieczeństwie stosowania schemat 5FU/LV osiągnął dla TEAE oraz AEs równych i wyższych trzeciego stopnia, TEAE związanych z leczeniem i AEs o szczególnym znaczeniu. Wskazano niższe ryzyko zgonu z powodu AEs w grupie stosującej wnioskowany schemat.

W populacji PP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka zaprzestania terapii z powodu AE. Istotnie statystycznie wyższe było ryzyko redukcji dawki z powodu AE w grupie leczonej nal-IRI + 5FU/LV. W ramieniu nal-IRI + 5FU/LV istotnie statystycznie częściej niż w grupie 5FU/LV dochodziło do opóźnień dawki z powodu AE. Najczęściej raportowanymi TEAE  $\geq 3$  stopnia u pacjentów leczonych nal-IRI + 5FU/LV zgodnie z protokołem były m.in.: neutropenie, biegunka i zmęczenie

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

Jako komparatory w AE uwzględniono:

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

Analizę przeprowadzono tylko z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Jako technikę analityczną dla obu porównań wykorzystano analizę kosztów użyteczności (CUA). Wybór uzasadniono wykazanymi w ramach AKL wnioskodawcy IS różnicami korzyść nal-IRI + 5FU/LV w porównaniu z 5FU/LV (dla OS i PFS) oraz względem FOLFOX (dla PFS). Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym i przyjęto, że dla przedmiotowej populacji wynosi on 10 lat.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w miejsce 5FU/LV z perspektywy NFZ jest . Oszacowany ICUR dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV wyniósł . Wartości te znajdują się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nal-IRI + 5FU/LV w miejsce FOLFOX z perspektywy NFZ jest . Oszacowany ICUR dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs 5FU/LV . Wartości te znajdują się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), z perspektywy NFZ jest równy wysokości progu<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi względem porównania ze schematem 5FU/LV: . Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ze względu na fakt, że dla porównania nal-IRI + 5FU/LV vs FOLFOX zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego nal-IRI, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania . Oszacowane ceny maksymalne są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

<sup>2</sup> 155 514 PLN/QALY

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „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 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 stosowanej w stadium uogólnienia choroby, zgodnie z kryteriami uzgodnionego z Ministrem Zdrowia programu lekowego.” Założono, że nal-IRI finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Przeprowadzono także analizę wrażliwości.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków. Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów nie wpływał na zmianę wnioskowania. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji oraz udziałów poszczególnych schematów (szczególnie wnioskowanej technologii) testowane w analizie wariantów skrajnych oraz oszacowaniach własnych Agencji miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Analizy Agencji i ekspert kliniczny nie zidentyfikowali żadnych nieścisłości związanych z zapisem proponowanego programu lekowego.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną z ograniczeniem i 4 rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na potrzebę poprawy efektywności kosztowej terapii nal-IRI + 5FU/LV. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niską jakość dowodów na skuteczność kliniczną wnioskowanej interwencji względem komparatorów oraz na jej niską efektywność kosztową.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. Wymagań minimalnych. Wnioskodawca w dniu 15.06.2021 r. przekazał pismo z odpowiedzią w którym odniesiono się do poszczególnych zarzutów.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych HTA AOTMIT 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Wang-Gillam 2016</b>	Wang-Gillam A., Li C., Bodoky G., et al., Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial, 2016
<b>Wang-Gillam 2016b</b>	Wang-Gillam A., Li P., Bodoky G., et al., Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5- fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2016
<b>Wang-Gillam 2019</b>	Wang-Gillam A., Hubner R.A., et al., NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. <i>European Journal of Cancer</i> , 2019
<b>Pelzer 2017</b>	Pelzer U., Blanc J.F., et al., Quality-adjusted survival with combination nal-IRI+5-FU/LV vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine-based therapy: a Q-TWiST analysis. <i>Br J Cancer</i> . 2017
<b>Gill 2016</b>	Gill S., Ko Y., et al., PANCREOX: a Randomized phase III study of 5-fluorouracil/ leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy, 2016
<b>Chen 2018</b>	Chen L., Siveke., et al. Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial, <i>European Journal of Cancer</i> , vol. 105, ss 71-78, 2018
<b>Oettle 2014</b>	Oettle H., Riess H., et al., Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2014
<b>Kieler 2019</b>	Kieler M., Unseld M., A real-world analysis of second-line treatment options in pancreatic cancer: liposomal-irinotecan plus 5-fluorouracil and folinic acid. <i>Therapeutic advances in medical oncology</i> , 2019
<b>Hubner 2019</b>	Hubner R.A., Cubillo A., Blanc J., Melisi D., Von Hoff D., Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin. <i>European Journal of Cancer</i> , 2019
<b>Yoo 2019</b>	Yoo C., Im H., et al., Real-world efficacy and safety of liposomal irinotecan plus fluorouracil/ leucovorin in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a study by the Korean Cancer Study Group, 2019
<b>OncoReview 2021</b>	East European Branch of International CardiOncology Society, <i>International Journal of Interdisciplinary Oncology</i> , Zeszyt nr 1(1)/2021

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AHS 2020</b>	Alberta Health Services, Adenocarcinoma of the Pancreas, 2020
<b>ASCO 2020</b>	American Society of Clinical Oncology, Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update, 2020
<b>ESMO 2015</b>	European Society for Medical Oncology, Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015
<b>NCCN 2021</b>	National Comprehensive Cancer Network, Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2021, 2021
<b>NICE 2018</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management, 2018
<b>PTOK 2015</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu pokarmowego, 2015
<b>SEOM 2021</b>	Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020), 2021
<b>NCI-NIH 2020</b>	National Cancer Institute, Pancreatic Cancer Treatment (Adult) (PDQ) – Health Professional Version, 2020
<b>AWMSG 2016</b>	All Wales Medicines Strategy Group, pegylated liposomal irinotecan (Onivyde), 2016
<b>HAS 2017</b>	Haute Autorite de Sante, Onivyde (pegylated liposomal irinotecan), antineoplastic agent, 2017
<b>NCPE 2020</b>	National Centre for Pharmacoeconomics, Pegylated liposomal irinotecan (Onivyde) HTA ID: 20028, 2020

---

<b>NICE 2020</b>	National Institute for Health Care Excellence, Pegylated liposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine, 2017
<b>PBAC 2018</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Irinotecan (nanoliposomal), 2018
<b>SMC 2017</b>	Scottish Medicine Consortium, liposomal irinotecan hydrochloride trihydrate (as irinotecan sucrosfate salt), Onivyde, 2017
<b>pCODR 2017</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR Expert Review Committee (pERC) irinotecan liposome (Onivyde) final recommendation, 2017

**Pozostałe publikacje**

<b>ChPL Onivyde pegylated liposomal</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Onivyde pegylated liposomal (data dostępu 18.05.2021 r.)
<b>Hartwig 2012</b>	Hartwig W., Strobel O., et al., CA19-9 in Potentially Resectable Pancreatic Cancer: Perspective to Adjust Surgical and Perioperative Therapy, Ann Surg Oncol, 2013
<b>Szczekliak 2018</b>	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018



## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████ Kraków, 2021 r., wersja 1.00
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████ Kraków, 2021 r., wersja 1.00
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████, Kraków 2021 r., wersja 1.00
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████ Kraków 2021 r., wersja 1.00
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Onivyde pegylated liposomal stosowanego w leczeniu uogólnionego raka trzustki, ██████████ Kraków 2021 r., wersja 1.00