



Rekomendacja nr 180/2014

z dnia 28 lipca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25 (nowotwory złośliwe trzustki), C25.0 (nowotwór złośliwy trzustki - głowa trzustki), C25.8 (nowotwór złośliwy trzustki - zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki - nieokreślone).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że wyniki badania klinicznego III fazy Hoff 2013 wskazują na nieznacznie większą skuteczność schematu nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z monoterapią gemcytabiną w leczeniu chorych na raka gruczołowego trzustki. Miarą tego jest wydłużenie mediany czasu przeżycia o 1,8 miesiąca i wymierna redukcja ryzyka zgonu (RR=0.72). Stosunkowo niewielki zysk kliniczny i wysoki koszt leczenia nab-paklitakselem sprawia jednak, że według analiz farmakoekonomicznych inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów dla tej terapii znacząco przekracza ustawowy próg efektywności dla technologii medycznych w Polsce.

Jednocześnie, wyniki badania Conroy 2011 dotyczącego leczenia chorych na raka gruczołowego trzustki, w którym porównywano stosowanie schematu FOLFIRINOX z monoterapią gemcytabiną, sugerują pośrednio większy zysk w zakresie wydłużenia mediany czasu przeżycia chorych (o 4,3 miesiąca) i większą redukcję ryzyka zgonu (RR=0.57) niż w przypadku skojarzenia nab-paclitaxelu z gemcytabiną.

Jakkolwiek wszelkie porównania pośrednie obarczone mogą być błędem, a kryteria włączenia do badań Hoff 2013 i Conroy 2011 nieznacznie różniły się, to aktualnie brak jest klinicznych, patologicznych lub biochemicznych czynników predykcyjnych pozwalających



wyłączyć grupę chorych, która mogłaby odnieść większy zysk ze stosowania schematu nab-paclitaxel z gemcytabiną w porównaniu ze schematem FOLFIRINOX.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

W skali świata rak trzustki stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych. W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Według danych epidemiologicznych Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 r. w Polsce zarejestrowano łącznie 3290 nowych przypadków nowotworów złośliwych trzustki (ICD-10: C25). Brak jest szczegółowych danych dla rozwinięć kodu ICD-10: C25. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem - rak jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wielogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on 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%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemioterapię i radioterapię.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Produkt Abraxane zawiera nanocząsteczki wielkości około 130 nm zbudowane z albuminy surowicy ludzkiej i paklitakselu, w których paklitaksel występuje w postaci niekryształicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów albuminy z paklitakselem wielkości 10 nm. Albumina jest znanym czynnikiem ułatwiającym śródbłonkową, kaweolarną transcytozę składników osocza. Badania in vitro wykazały, że obecność albuminy w produkcie Abraxane usprawnia transport paklitakselu przez komórki śródbłonka. Podejrzewa się, że usprawniony kaweolarny transport przez błony komórkowe odbywa się za pośrednictwem receptora albuminy gp-60 oraz, że w okolicy guza następuje zwiększone

gromadzenie się paklitakselu dzięki białku SPARC (ang. *secreted protein acidic rich in cysteine*), które wiąże się z albuminą.

Wnioskowane rozpoznanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych dla nab-paklitakselu (produkt leczniczy Abraxane). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych.

Pozostałe zarejestrowane wskazania to monoterapia produktem leczniczym Abraxane w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami.

Obecnie na wykazie leków refundowanych nie znajduje się żaden produkt leczniczy zawierający nab-paklitaksel.

Alternatywna technologia medyczna

Eksperti w swoich opiniach wskazują przede wszystkim na możliwość zastosowania w ocenianych wskazaniach gemcytabiny w monoterapii oraz schematu FOLFIRINOX (w jego skład wchodzi: irynotekan, oksaliplatyna, fluorouracyl, folinian wapniowy), co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej. Jeden z ekspertów wskazał, iż w ocenianych wskazaniach w 95-98% przypadków stosuje się gemcytabinę w monoterapii lub w schemacie z cisplatyną/oksaliplatyną, zaś schemat FOLFIRINOX zawierający irynotekan jedynie w 2-5% przypadków.

Gemcytabina, irynotekan, oksaliplatyna i fluorouracyl są finansowane w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodu ICD-10: C25 i wszystkich jego rozwinięciach, zaś folinian wapniowy – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji o refundacji.

Należy zauważyć, że spośród wskazanych przez ekspertów technologii alternatywnych jedynie gemcytabina posiada zarejestrowane wskazanie w leczeniu raka trzustki. Stosowanie w raku trzustki pozostałych substancji czynnych wchodzących w skład schematu FOLFIRINOX, w tym irynotekanu, jest wskazaniem wykraczającym poza wskazania zarejestrowane dla produktów leczniczych zawierających te substancje czynne (*off-label*).

Skuteczność kliniczna

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono i włączono do analizy klinicznej:

- 1 RCT III fazy (Hoff 2013) porównujące terapię skojarzoną nab-paklitaksel z gemcytabiną (N-PTX+GEM) w porównaniu z monoterapią gemcytabiną (GEM) w populacji chorych na przerzutowego raka trzustki;
- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą wyników (Gresham 2014) dla schematów chemioterapii w zaawansowanym raku trzustki, w tym porównujący terapię FOLFIRINOX ze schematem nab-paklitaksel+gemcytabina.

Z uwagi na treść zlecenia Ministra Zdrowia, w którym m.in. wskazano, iż od 1 lipca 2014 r. w leczeniu raka trzustki objęto refundacją irynotekan w schemacie FOLFIRINOX, przytoczono także dowody naukowe przedstawione w raporcie AOTM-OT-431-2/2014 dla irynotekanu. Z uwagi na fakt, że wśród dowodów naukowych dla irynotekanu znajdowało się badanie zawierające porównanie z gemcytabiną (Conroy 2011), Agencja przeprowadziła analizę heterogeniczności dostępnych dowodów naukowych dla FOLFIRINOX i nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną. Z uwagi na ich heterogeniczność w opinii Agencji, poniżej przytoczono odrębnie wnioski pochodzące z badań Hoff 2013 i Conroy 2011, które włączono do niniejszej analizy.

N-PTX+GEM vs GEM – na podstawie badania Hoff 2013

W publikacji Hoff 2013 przedstawiono wyniki dla mediany czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), mediany czasu wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),

wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), a także czasu do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF).

Przeżycie całkowite (OS)

Analiza przeżycia na podstawie 692 zgonów (80%) pacjentów, w tym 333 w grupie nab-paklitaksel+gemcytabina (77%) i 359 w grupie gemcytabiny (83%). W populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), mediana przeżycia wyniosła 8,5 miesiący (95% przedział ufności [CI], 7.89 do 9.53) w grupie N-PTX+GEM w porównaniu do 6,7 miesiący (95% CI: od 6,01 do 7,23) z grupą GEM (współczynnik ryzyka zgonu, 0,72, 95% CI, od 0,62 do 0,83, $p < 0,001$).

W punkcie czasowym, w którym 25% pacjentów było żywych, przeżycie było dłuższe w grupie N-PTX+GEM niż w grupie GEM (14,8 miesiąca vs 11,4 miesiący). Dane podlegały cenzurowaniu jeśli pacjenci żyli w czasie analizy lub zostali utraceni z obserwacji.

Dane dla 23% pacjentów były cenzurowane o przetrwanie w grupie N-PTX+GEM, w porównaniu z danymi dla 17% pacjentów w grupie GEM, z medianą obserwacji 9,1 miesiąca (zakres od 0,1 do 36,9) i 7,4 miesiący (zakres od 0,0 do 31,3), odpowiednio.

W 1-letnie i 2-letnie przeżycia były istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych nab-paklitakselem wraz z gemcytabiną niż samą gemcytabiną.

Na podstawie wykresu dla OS przedstawionego w publikacji Hoff 2013, Agencja przeprowadziła obliczenia średniej OS dla N-PTX+GEM i GEM, które wyniosły odpowiednio: około 9,84 miesiąca i około 8,14 miesiąca.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W analizie czasu przeżycia wolnego od progresji według niezależnej oceny, 542 pacjentów (63%) stwierdzono progresję choroby lub zmarło, w tym 64% pacjentów z grupy N-PTX+GEM i 62% w grupie GEM. PFS było znacznie dłuższe w grupie leczonej nab-paklitakselem z gemcytabiną niż w grupie z samą gemcytabiną, z medianą 5,5 miesiąca (95% CI, 4,5 do 5,9) w porównaniu do 3,7 miesiący (95% CI, 3,6 do 4,0) odpowiednio (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub śmierci, 0,69, 95% CI, 0,58 do 0,82, $p < 0,001$).

Współczynnik przeżycia wolnego od progresji po 1 roku wynosił 16% w grupie N-PTX+GEM, w porównaniu z 9% w grupie GEM. Mediana przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza wynosiła 5,3 miesiąca (95% CI, od 4,4 do 5,5), dla N-PTX+GEM w porównaniu do 3,5 miesiący (95% CI, od 3,2 do 3,6) dla GEM (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub śmierci, 0,61, 95% CI, 0,52 do 0,71, $p < 0,001$) i była podobna do tej wg niezależnej oceny.

Współczynnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Współczynnik obiektywnych odpowiedzi według niezależnej oceny był znacząco wyższy dla grupy N-PTX+GEM niż dla samej GEM (23% [95% CI: od 19 do 27] w porównaniu z 7% [95% CI, od 5 do 10], $p < 0,001$; wskaźnik odpowiedzi ogółem, 3,19 [95% CI, 2,18 do 4,66]). Podobnie, szybkość odpowiedzi była znacząco wyższa dla terapii N-PTX+GEM niż GEM (29% [95% CI: 25 do 34] w porównaniu z 8% [95% CI, od 5 do 11], $P < 0,001$; wskaźnik odpowiedzi ogółem, 3,81 [95% CI, 2,66 do 5,46]). Wskaźnik kontroli choroby (potwierdzona odpowiedź (całkowita lub częściowa) lub stabilizacja choroby przez ≥ 16 tygodni), według niezależnej oceny, wynosił 48% (95% CI, od 43 do 53) w grupie N-PTX+GEM i 33% (95% CI, 28 do 37) w grupie GEM.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia, według niezależnej oceny, wyniósł 5,1 miesiąca (95% CI, od 4,1 do 5,5) dla grupy leczonej N-PTX+GEM, w porównaniu do 3,6 miesiący (95% CI, od 3,5 do 3,9) dla grupy leczonej GEM (współczynnik ryzyka 0,70, 95% CI, od 0,60 do 0,80, $p < 0,001$).

FOLFIRINOX vs GEM – na podstawie badania Conroy 2011

W badaniu Conroy 2011 wykazano dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych chemioterapią w schemacie FOLFIRINOX, względem pacjentów otrzymujących GEM w monoterapii.

Mediana OS dla tych grup wynosiła odpowiednio: 11,1 mies. vs. 6,8 mies., a różnica pomiędzy badanymi grupami była istotna statystycznie (HR=0,57 (95%CI: 0,45; 0,73), $p<0,001$). Również w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wykazano znamienne statystycznie różnicę pomiędzy interwencjami, wskazującą na przewagę zastosowania schematu FOLFIRINOX vs. GEM. Mediana PFS wyniosła odpowiednio: 6,4 mies. vs. 3,3 mies. (HR=0,47 (95%CI: 0,37; 0,59), $p<0,001$). Ponadto w grupie chorych leczonych chemioterapią w schemacie FOLFIRINOX zaobserwowano wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie niżeli w grupie pacjentów przyjmujących GEM w monoterapii (odpowiednio: 31,6% vs. 9,4%). Różnica ta była znamienne statystycznie ($p<0,001$). W grupie FOLFIRINOX wykazano również istotnie większy odsetek chorych, u których kontrolowano chorobę, niżeli w grupie GEM (70,2% vs. 50,9%, $p<0,001$).

FOLFIRINOX vs N-PTX+GEM – na podstawie przeglądu Gresham 2014

Do przeglądu Gresham 2014 włączono abstrakt badania Hoff 2013, stąd ocena jedynie na tej podstawie nie pozwoliła autorom przeglądu na pełną analizę kryteriów włączenia pacjentów do badania. W opinii Agencji, na podstawie analizy pełnego tekstu badania Hoff 2013 oraz raportu EMA 2013, szczegółowo opisującego kryteria kwalifikacji pacjentów zawarte w protokole badania, różnice w metodologii dowodów naukowych dla FOLFIRINOX i nab-paklitakselu są zbyt duże, aby wykonać porównanie pośrednie przez wspólny komparator (gemcytabinę). W związku z tym wyniki porównania pośredniego przedstawione w przeglądzie Gresham 2014 są obarczone dużą niepewnością, zaś wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego jest wysoce ograniczone.

Wyniki przedstawione w przeglądzie Gresham 2014 dla FOLFIRINOX vs schemat nab-paklitaksel+gemcytabina wskazują na istnienie różnic istotnych statystycznie dla mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ale dla mediany przeżycia całkowitego (OS) nie wykazano już różnic istotnych statystycznie.

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki przedstawione w badaniu Hoff 2013 wskazują, że związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego były zgłaszane częściej w grupie N-PTX+GEM niż w grupie GEM i były to: neutropenia, leukopenia, zmęczenie i neuropatia obwodowa. Przypadki anemii i małopłytkowości, a także gorączka neutropeniczna występowały z podobną częstością w obu grupach.

Żaden z pacjentów nie rozwinął neuropatii 4. stopnia. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie przez 4 miesiące 7% miało neuropatie 3. stopnia.

Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi był podobny w obu grupach (nab-paklitaksel wraz z gemcytabiną: 50% i gemcytabina: 43%). Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych odnotowano u 4% pacjentów w każdej z grup. Posocznica (wszystkie stopnie) zgłaszana była częściej w grupie nab-paklitaksel+gemcytabina w porównaniu z grupą leczoną samą gemcytabiną (5% vs 2%, odpowiednio), tak samo jak zapalenie płuc (4% vs 1%, odpowiednio).

Odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu nie był zwiększony w grupie nab-paklitakselu z gemcytabiną w stosunku do monoterapii gemcytabiną.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Abraxane były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów/ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii skojarzonej nab-paklitaksel+gemcytabina u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki w ramach leczenia I rzutu.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT (Hoff 2013) oceniające skuteczność nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną (N-PTX+GEM) w porównaniu do monoterapii gemcytabiną (GEM) w leczeniu przerzutowego raka trzustki.

Z uwagi na treść zlecenia Ministra Zdrowia, w którym m.in. wskazano, iż od 1 lipca 2014 r. w leczeniu raka trzustki objęto refundacją irynotekan w schemacie FOLFIRINOX, przytoczono także dowody naukowe przedstawione w raporcie AOTM-OT-431-2/2014 dla irynotekanu. Analiza heterogeniczności badań pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wykazała różnice w metodologii (na co wskazał także ekspert kliniczny), co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy nab-paklitaksem w terapii skojarzonej a irynotekaniem w terapii skojarzonej przez wspólny komparator (gemcytabinę).

Biorąc pod uwagę brak możliwości wykonania porównania pośredniego, opinię eksperta klinicznego dot. aktualnie stosowanego leczenia (w ocenianych wskazaniach w 95-98% przypadków stosuje się GEM w monoterapii lub w schemacie z cisplatyną/oksalipiatyną, zaś schemat FOLFIRINOX zawierający irynotekan jedynie w 2-5% przypadków) oraz fakt, że stosowanie irynotekanu w raku trzustki jest wskazaniem wykraczającym poza wskazania zarejestrowane dla produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną (off-label), za główny komparator w analizie ekonomicznej dla schematu N-PTX+GEM wybrano GEM w monoterapii.

Analizę przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent), ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności, przy czym w obliczeniach uwzględniono obliczenia dot. średniej OS wykonane przez Agencję na podstawie wykresu z publikacji.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty leków, które uznano za decydujący koszt różniący całkowite koszty porównywanych terapii. Pominięto koszty leczenia działań niepożądanych z uwagi na opinię eksperta klinicznego, który wskazał, iż niewielki wzrost toksyczności nie prowadzi do istotnego podniesienia kosztów terapii. Nie szacowano także kosztów podania leków oraz kosztów monitorowania leczenia, które razem z kosztami leczenia działań niepożądanych uznano jako nieróżniące porównywane technologie. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

Należy mieć na uwadze, że oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER) jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością. Przy interpretacji wyników należy także uwzględnić liczne ograniczenia, jakim podlega niniejsza analiza.

Analiza główna wykazała, iż przy zastosowaniu chemioterapii N-PTX+GEM, ICER w wariancie podstawowym wynosi około 285 221,65 PLN dla 3-letniego horyzontu czasowego. Zmiana kosztu za miligram gemcytabiny nie wpływa w sposób istotny na wyniki analizy, powodując zmiany wysokości ICER w przyjętym do analizy horyzoncie czasowym w zakresie od 283 143,53 PLN w wariancie minimalnym do 287 299,76 PLN w wariancie maksymalnym.

Z uwagi na fakt, że lek byłby finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w którym płatnik publiczny zwraca świadczeniodawcy koszty leku, zasadnym jest wskazanie maksymalnego poziomu finansowania, do którego NFZ będzie pokrywał wydatki szpitala na zakup produktu leczniczego Abraxane. W przypadku zakupu leku z hurtowni farmaceutycznej, będzie to cena hurtowa brutto.

Dla porównania N-PTX+GEM vs GEM, przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 zł, cena progowa (w tym wypadku cena hurtowa brutto) produktu leczniczego Abraxane 100mg z perspektywy NFZ wyniosła 549 PLN (cena hurtowa brutto za mg substancji czynnej równa 5,49 PLN).

N-PTX+GEM vs FOLFIRINOX

Uwzględniając wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Gresham 2014, którego wyniki wskazują na brak różnic istotnych statycznie pomiędzy terapią N-PTX+GEM a terapią FOLFIRINOX

w zakresie OS, oraz dane przedstawione powyżej, można wykonać bardzo uproszczone porównanie miesięcznego kosztu terapii N-PTX+GEM vs FOLFIRINOX.

Ze względu na fakt, że w analizie dla nab-paklitakselu koszty hospitalizacji były nieróżniące, nie ujęto ich także dla FOLFIRINOXU w poniższym porównaniu, jednakże stanowią one istotny składnik kosztowy terapii według schematu z irynotekaniem, który swoją wartością przekracza prawie trzykrotnie koszt leków FOLFIRINOX (14 040,00 zł).

Miesięczny koszt leków stosowanych w schemacie nab-paklitaksel+gemcytabina i w schemacie FOLFIRINOX wyniósł odpowiednio 9 991,20 zł i 1 017,29 zł.

Należy mieć jednak na uwadze, że powyższe oszacowania podlegają licznym ograniczeniom dotyczącym między innymi:

- Brak danych od NFZ (do czasu zamknięcia raportu) dotyczących stanu finansowania nab-paklitakselu we wnioskowanych wskazaniach. Ze względu na brak szczegółowych danych, aktualny koszt leków oszacowano na podstawie cen z Obwieszczenia MZ oraz informacji uzyskanych z hurtowni farmaceutycznej.
- Konserwatywne założenie dot. powierzchni ciała, braku modyfikacji dawki w czasie podawanego leczenia, stałe i niezmiennie w czasie compliance pacjentów dotyczące przyjmowanych leków.
- Założenie, że różniące są jedynie koszty leków, zaś pozostałe rodzaje kosztów nie mają wpływu na wyniki analizy.
- Dla porównania N-PTX+GEM vs FOLFIRINOX wnioskowanie dotyczące efektów zdrowotnych przyjęto na podstawie porównania pośredniego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w rocznym horyzoncie czasowym (zgodnie z analizą ekonomiczną koszty leczenia ponoszone są w pierwszym roku). W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie, długość i liczba cykli leczenia, koszt za mg substancji czynnej będą zgodne z danymi przyjętym na potrzeby analizy ekonomicznej. Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, w zależności od przyjętego kosztu za mg gemcytabiny, stanowiącej składową schematu z nab-paklitakselem.

Populację określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, który wskazał, że do leczenia nab-paklitakselem kwalifikować będzie się około 500 osób. Z uwagi na brak danych NFZ nie było możliwe wykonanie analizy wrażliwości uwzględniającej zmianę liczebności populacji.

Roczne koszty leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki według schematu leczenia nab-paklitaksel+gemcytabina mogą wynosić około 21,3 mln PLN w wariantcie podstawowym. Natomiast roczny koszt leku zawierającego substancję czynną nab-paklitaksel (Abraxane 100mg) dla przyjętej populacji 500 pacjentów wyniósłby około 20 mln PLN.

Należy mieć na uwadze, iż wyniki przeprowadzona analiza podlegała licznym ograniczeniom, obejmującym:

- Brak danych od NFZ (do czasu zamknięcia raportu) dotyczących liczebności populacji w której finansowano technologię we wnioskowanych wskazaniach.
- Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.
- Konserwatywne założenie dot. powierzchni ciała, braku modyfikacji dawki w czasie podawanego leczenia, stałe i niezmiennie w czasie compliance pacjentów dotyczące przyjmowanych leków.

- Założono, że różniące są jedynie koszty leków, zaś pozostałe rodzaje kosztów nie mają wpływu na wyniki analizy.

Dane NFZ, otrzymane po zakończeniu oceny wnioskowanej technologii, są rozbieżne. Z jednego z załączników wynika, że 2014 roku wydano łącznie 21 zgód na finansowanie terapii raka trzustki produktem leczniczym Abraxane w ramach chemioterapii niestandardowej, w których wartość świadczenia obliczono na 638 576,78 PLN. Wartości dla poszczególnych kodów ICD-10 wynoszą:

- C25 – liczba zgód: 2 – wartość świadczenia: 123 809,85 zł
- C25.0 - liczba zgód: 8 - wartość świadczenia: 202 293,66 zł
- C25.1 – liczba zgód: 2 – wartość świadczenia: 52 128,00 zł
- C25.2 – liczba zgód: 2 – wartość świadczenia: 43 440,00 zł
- C25.8 – liczba zgód: 2 – wartość świadczenia: 50 139,86 zł
- C25.9 – liczba zgód: 5 – wartość świadczenia: 166 765,41 zł

Drugi załącznik, wskazujący na tą samą liczbę wniosków, podaje wartości świadczenia o około 2/3 niższe od pierwszego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Z uwagi na datę pierwszej rejestracji nab-paklitakselu, datę rejestracji tej substancji czynnej w leczeniu raka trzustki oraz datę publikacji wyników badania III fazy Hoff 2013, wyszukiwanie ograniczono do najnowszych rekomendacji klinicznych. Odnaleziono 5 rekomendacji, wydanych przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2014), National Cancer Institute (NCI 2013), Polską Unię Onkologii (PUO 2013), Ministerstwo Zdrowia prowincji Ontario (Ontario 2013 i 2011) oraz European Society for Medical Oncology (ESMO-ESDO 2012). Z przytoczonych rekomendacji jedynie dokument NCCN zalecał nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w I linii leczenia guzów miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych oraz w chorobie przerzutowej. Pozostałe rekomendacje nie wymieniają nab-paklitakselu, przy czym należy mieć na uwadze, iż wyniki badania 3 fazy zostały opublikowane dopiero w 2013 co może mieć wpływ na brak uwzględnienia ocenianej substancji czynnej we wcześniejszych rekomendacjach.

W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że NICE jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną stosowanych w nieleczonym przerzutowym raku trzustki. Datę publikacji dokumentu pt. *“Paclitaxel formulated as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for treating previously untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas”* przewidziano na styczeń 2015 roku.

Odnaleziono 2 rekomendacje finansowe wydane w 2014 roku przez: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - rekomendacja pozytywna z ograniczeniami (lek dostępny na specjalnych warunkach) oraz Scottish Medicines Consortium (SMC) – rekomendacja negatywna.

PBAC przyjął, że leczenie nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną dla niektórych pacjentów powoduje znaczną poprawę skuteczności nad gemcytabiną w monoterapii. PBAC uznał, że przedłożone dane kliniczne wykazały korzyści w przeżyciu całkowitym (OS) i przeżyciu bez progresji choroby (PFS). Zauważył też znaczną toksyczność i działania niepożądane związane z terapią skojarzoną nab-paklitaksem wraz z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii, w szczególności występowanie neutropenii, zmęczenia i neuropatii obwodowych, a w konsekwencji wpływ na jakość życia pacjenta. PBAC uznał, że brak danych dot. jakości życia był istotnym ograniczeniem.

PBAC uznał, że roszczenie o wyższości (*superiority*) w skuteczności terapii skojarzonej nab-paklitaksem i gemcytabiną nad gemcytabiną było odpowiednio wspierane przez dowody naukowe, ale wyższość (*superiority*) w odniesieniu do bezpieczeństwa nie.

W przypadku rekomendacji SMC, uzasadnienie firmy Celgene dot. kosztów leczenia w stosunku do jego korzyści nie było wystarczające do pozytywnego zaopiniowania finansowania leku.

W toku wyszukiwania odnaleziono informację, że All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla nab-paklitakseku w skojarzeniu z gemcytabiną stosowanego w I linii leczenia w przerzutowym raku trzustki. Datę spotkania, podczas którego podjęta zostanie decyzja o refundacji leku, zaplanowano na 3 września 2014 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7.07.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 230/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nab-paklitakselu (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nab-paklitakselu (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-BP-431-21/2014. Nab-paklitaksel (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.