

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

Uzupełnienie



Warszawa
październik 2015

Spis treści

1 Uwaga nr 1	4
2 Uwaga nr 2	6
3 Uwaga nr 3	7
4 Uwaga nr 4	9
5 Uwaga nr 5	10
6 Uwaga nr 6	11
7 Uwaga nr 7	13
8 Uwaga nr 8	19
9 Uwaga nr 9	20
10 Komentarz 1	21
Spis tabel.....	22
Piśmiennictwo	23

1 Uwaga nr 1

Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) — analiza problemu decyzyjnego, na którą powołuje się analiza kliniczna w części dotyczącej problemu zdrowotnego, odnosi się do raka trzustki w ogóle, bez wykluczenia pacjentów z rozpoznaniem zakwalifikowanym do podkodu C25.4 — zgodnie z zapisami programu lekowego, tacy chorzy nie będą nim obejmowani. Ponadto, analiza podaje współczynniki epidemiologiczne odnoszące się do chorych na raka trzustki w ogóle, bez uściślenia populacji docelowej wskazanej w opisie programu lekowego, w jego kryteriach kwalifikacji.

Nie odnaleziono współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego dotyczącego populacji docelowej specyficznej zgodnej z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego.

W oszacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wykorzystano ekstrapolację śmiertelności z powodu nowotworu złośliwego trzustki (ICD-10: C25) rejestrowaną w Krajowym Rejestrze Nowotworów¹ w latach 1999-2012.

Prognozowaną liczbę zgonów z powodu nowotworu złośliwego trzustki (ICD-10: C25) w Polsce oszacowano na 4 656, 4 681 i 4 704 zgonów odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018. Przyjęto, że wszystkie zgony wystąpiły u chorych dorosłych.

Zgodnie z opinią ekspertów zgony z powodu przerzutowego gruczolakoraka trzustki stanowią [REDACTED] wszystkich zgonów z powodu nowotworu złośliwego trzustki, co może odpowiadać pacjentom z rozpoznaniem zakwalifikowanym do podkodu C25.4.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego [REDACTED] chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki znajduje się pod opieką onkologa, spośród których [REDACTED] kwalifikuje się do leczenia pierwszego rzutu. Do leczenia pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka zostanie zatem zakwalifikowanych [REDACTED] chorych odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018.

Założono stopniowe przejmowanie rynku przez terapię skojarzoną nab-paklitakselem z gemcytabiną, zgodnie z opinią ekspertów ([REDACTED] odpowiednio w kolejnych latach). Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki za pomocą nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną wyniesie zatem [REDACTED] odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018, przy czym w analizie wpływu na budżet dodatkowo uwzględniono możliwość zakończenia leczenia

nab-paklitakselem po 2 cyklach w przypadku braku odpowiedzi obiektywnej (patrz Uwaga nr 7) – zgodnie z propozycją zapisów programu lekowego.

Kryterium opisujące brak możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX zaimplementowano poprzez uwzględnienie chorych leczonych schematem FOLFIRINOX w scenariuszu istniejącym i nowym - zgodnie z opinią ekspertów FOLFIRINOX stosuje się u [REDAKTOWANO] chorych w pierwszym rzucie leczenia przerzutowego gruczolakoraka trzustki. Bardzo mały udział tego schematu w leczeniu chorych może wynikać z dużej toksyczności leczenia.

Przyjęto, że pozostałe kryteria kwalifikacji chorych, takie jak:

- obecność zmian możliwych do zmierzenia;
- prawidłowość wskaźników czynności wątroby i nerek;
- wartość stężenia hemoglobiny >10 g/dl;

nie będą znacząco wpływać na oszacowane liczebności populacji docelowej.

Należy podkreślić, że zaproponowane oszacowania liczebności populacji docelowej bazują na założeniach konserwatywnych, tym samym są bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego

Szczegółowy opis przeprowadzonego badania ankietowego przedstawiono w *Analizie wpływu na budżet ([REDAKTOWANO] Nab-paklitaksel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, czerwiec 2015).*

2 Uwaga nr 2

Analiza kliniczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych, jednak nie jest jasne, czy badania obserwacyjne przedstawione w analizie klinicznej wyszukiwane były w sposób systematyczny, tak jak robiono to w przypadku badań klinicznych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) — w rozdziale 3.1 podano, że „dodatkowo” do przeglądu systematycznego w/w analizy włączano badania obserwacyjne, nie podano jednak informacji, że ich włączanie odbywało się w ramach przeglądu systematycznego o kryteriach zdefiniowanych wcześniej opisanym schematem PICOS. Podobnie, rozdział 3.3 wskazuje, że przegląd systematyczny objął badania kliniczne, inne przeglądy systematyczne i metaanalizy, nie odnosi się natomiast do badań obserwacyjnych. Z kolei diagram QUOROM/PRISMA zawarty w rozdziale 4.2 sugeruje, że badania obserwacyjne były wyszukiwane systematycznie.

Rozdział 3 *Analizy klinicznej* dotyczy przeglądu systematycznego badań, a zatem uwzględnione w kryteriach włączenia (rozd. 3.1 *Analizy klinicznej*) badania obserwacyjne wyszukiwane były w sposób systematyczny.

Przegląd systematyczny obejmował badania kliniczne, w tym randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IVA-C klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji).

3 Uwaga nr 3

Analiza kliniczna nie spełnia kryterium zgodności kryterium charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania, z charakterystyką populacji docelowej wskazanej w opisie programu lekowego w jego kryteriach włączenia (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) — kryteria włączenia (w postaci schematu PICOS) przeglądu systematycznego analizy klinicznej podają, że zdefiniowaną populacją (P) są „chorzy z przerzutowym gruczolakerakiem trzustki wcześniej nieleczeni chemioterapią”, z kolei kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego podają dodatkowe jej uściślenia. Zatem, w szczególności, analiza kliniczna nie podaje informacji, aby jej przegląd systematyczny nakierowany był tylko na pacjentów dorosłych i nie wymaga, aby pacjenci ci nie mogli stosować chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX. Przegląd systematyczny analizy klinicznej nie odnosi się też do wymogów odnośnie populacji docelowej określonych w punktach od 5 do 7 kryteriów kwalifikacji programu lekowego.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań klinicznych przeprowadzonych na **szerokiej populacji dorosłych chorych z przerzutowym gruczolakerakiem trzustki wcześniej nieleczonych chemioterapią**. Ze względu na spodziewany brak danych, kryteriów włączenia badań nie ograniczono do specyficznej populacji chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie przeprowadzone w populacji chorych spełniających następujące spośród kryteriów włączenia do programu lekowego:

- rozpoznanie przerzutowego gruczolakeraka trzustki;
- wiek 18 lat i powyżej;
- wcześniejsze niestosowanie chemioterapii o paliatywnym założeniu;
- obecność zmian możliwych do zmierzenia;
- prawidłowe funkcje wątroby i nerek;
- stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl.

Odnosząc się do najnowszych zaproponowanych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, nie odnaleziono badań przeprowadzonych specyficznym w populacji chorych spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu, a więc braku możliwości zastosowania chemioterapii wg schematu FOLFIRINOX.

Zgodnie z opinią ekspertów [REDACTED]

[REDACTED] schemat FOLFIRINOX, ze względu na dużą toksyczność, stosuje się u [REDACTED] chorych w pierwszym rzucie leczenia przerzutowego gruczolakeraka trzustki. Brak możliwości zastosowania schematu FOLFIRINOX dotyczy

■ pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, nieleczonych wcześniej chemioterapią i nie stanowi zasadniczego ograniczenia w dostępie do terapii.

4 Uwaga nr 4

Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy nie podano informacji, że dane dotyczące utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych zostały zidentyfikowane w sposób systematyczny – gdy w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano spełniających kryteriów włączenia badań zawierających ww. dane, przeprowadzono „przegląd wcześniejszych wniosków HTA pod kątem danych HRQL związanych ze zdarzeniami niepożądanymi”. Ponadto w kryteriach włączenia/wykluczenia nie zawarto kryterium związanego z miejscem przeprowadzenia badania, zatem wykluczenie dwóch badań ze względu na fakt, że nie były przeprowadzone w Europie i krajach anglojęzycznych, nie jest uzasadnione.

Autorzy pierwotnego przeglądu użyteczności stanów zdrowia w ramach rozszerzenia przeglądu systematycznego, przeprowadzili przegląd niesystematyczny (bez predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia). Przeanalizowano źródła danych wykorzystane w opracowaniach HTA składanych do National Institute for Health and Care Excellence. Priorytetyzowano badania ze względu na:

- metodę pomiaru (EQ-5D)
- kraj z którego pochodzili chorzy (UK lub inny kraj europejski)
- liczbę pacjentów biorących udział w badaniu.

Zgodnie z informacją na stronie 153 analizy ekonomicznej szczególnie preferowane były badania przeprowadzone w Europie i krajach anglojęzycznych. Formalne kryterium wykluczenia było uwzględnione na pierwszym etapie wyszukiwania. Ze względu na zidentyfikowanie badań podczas wstępnej selekcji, nie rozszerzano kryteriów włączenia.

5 Uwaga nr 5

Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5, np. testowania wpływu innych krzywych przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji oraz czasu trwania leczenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Krzywe przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji oraz czasu trwania leczenia zostały wybrane w zakresie kryteriów AIC i BIC. W aneksie do analizy ekonomicznej (rozdział 8) szczegółowo przedstawiono analizowane rozkłady oraz kryteria AIC i BIC. Mając na uwadze najlepsze dopasowanie krzywych i tym samym ich najwyższą wiarygodność, nie testowano wszystkich możliwych rozkładów.

Do niektórych parametrów testowanych w analizie wrażliwości (zmiana kosztów leczenia innych niż leku) zmiana intensywności/liczby dawek Abraxane została założona arbitralnie uwzględniając najbardziej prawdopodobne zakresy zmienności.

6 Uwaga nr 6

W przeglądzie, o którym mowa w § 5 ust. 8 nie przedstawiono opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla pierwotnego wyszukiwania użyteczności (wyjątek stanowiło wyszukiwanie w Medline, dla którego przedstawiona strategia pierwotna różniła się od wyszukiwania aktualizującego, nie podano także informacji czy w pozostałych pierwotnie przeszukanych bazach zastosowano te same słowa kluczowe co w aktualizacjach). Nie podano referencji badań wykluczonych, przeglądanych w pełnym tekście, a także tych wykluczonych z powodu innego kraju (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).

Zgodnie z informacją na stronie 153 analizy ekonomicznej, strategia została dostosowana do każdego z przeszukiwanych systemów baz danych.

Identyczne zapytania jak w przypadku baz danych *Medline* zaadaptowano do wszystkich pozostałych źródeł danych. W przeglądzie aktualizacyjnym przedstawiono pełny opis zapytań do każdej z baz danych.

Wykluczono 2 badania ze względu na lokalizację:

1. Ioka et al (2011). Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *Journal of Clinical Oncology* volume 29 ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1. *J Clin Oncol* 29: 2011;4007.
2. Ohasi et al (2011). Quality of life (QOL) evaluation within a randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable, advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *Journal of Clinical Oncology* volume 29 ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1. *J Clin Oncol* 29: 2011;9070.

Wykluczono 6 publikacje na etapie oceny pełnych tekstów:

1. Heiberg T, Nordby T, Kvien TK, Buanes T. Development and preliminary validation of the pancreatic cancer disease impact score. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(6):1677-1684.
2. Heiberg. Cross-sectional and longitudinal associations between scores of EQ-5D and esas in patients with pancreatic cancer (PC). *HPB*. 2010;12:233.
3. Shin DW, Choi JE, Miyashita M, Choi JY, Kang J, Baik YJ, Mo HN, Kim YS, Heo DS, Shin HJ. Measuring the structure and process of end-of-life care in Korea: validation of the Korean version of the Care Evaluation Scale (CES). *J Pain Symptom Manage*. 2012 Oct;44(4):615-625.

4. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5:70.
5. Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Current Oncology*. 2013;20(2):e90-e106.
6. Tam et al (2011). Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* volume 29 ASCO Annual Meeting Abstracts. *J Clin Oncol* 29: 2011: 6114

7 Uwaga nr 7

Analiza wpływu na budżet nie zawiera rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. Populacja określona w analizach wnioskodawcy nie spełnia wszystkich kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, przez co jest szersza (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia). Z powyższego wynika również brak spełnienia następujących punktów: § 6 ust. 1 pkt 3,4,5,6,7 Rozporządzenia.

W oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano ekstrapolację śmiertelności z powodu nowotworu złośliwego trzustki (ICD-10: C25) rejestrowaną w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 1999-2012.

Prognozowaną liczbę zgonów z powodu nowotworu złośliwego trzustki (ICD-10: C25) w Polsce oszacowano na 4 656, 4 681 i 4 704 zgonów odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018. Przyjęto, że wszystkie zgony wystąpiły u chorych dorosłych.

Zgodnie z opinią ekspertów zgony z powodu przerzutowego gruczolaka trzustki stanowią [REDAKTOWANO] wszystkich zgonów z powodu nowotworu złośliwego trzustki.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego [REDAKTOWANO] chorych na przerzutowego gruczolaka trzustki znajduje się pod opieką onkologa, spośród których [REDAKTOWANO] kwalifikuje się do leczenia pierwszego rzutu. Do leczenia pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka zostanie zatem zakwalifikowanych [REDAKTOWANO] chorych odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018.

Założono stopniowe przejmowanie rynku przez terapię skojarzoną nab-paklitaksel z gemcytabiną, zgodnie z opinią ekspertów ([REDAKTOWANO] odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018). Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki za pomocą nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną wyniesie zatem [REDAKTOWANO] odpowiednio w latach 2016, 2017 i 2018, przy czym **w modelu dodatkowo uwzględniono możliwość zakończenia leczenia nab-paklitaksel po 2 cyklach w przypadku braku odpowiedzi obiektywnej.** Przyjęto konserwatywną maksymalną wartość 29% chorych z odpowiedzią obiektywną zgodnie z wynikami badania Hoff 2013² w grupie nab-paklitakselu (ocena obiektywna – ocena badacza). W badaniu odsetek odpowiedzi na poziomie 29% otrzymano po 5,5 miesiącach leczenia (mediana PFS = 5,5 mies.; mediana czasu leczenia – 3,9 mies.), w związku z czym należy spodziewać się, że odsetek pacjentów z odpowiedzią obiektywną po zastosowaniu dwóch cykli leczenia może być niższy, a prezentowane wartości są przeszacowane.

Kryterium opisujące brak możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX zaimplementowano poprzez uwzględnienie chorych leczonych tym schematem w scenariuszu istniejącym i nowym - zgodnie z opinią ekspertów FOLFIRINOX stosuje się u [REDAKTOWANO] chorych w pierwszym rzucie leczenia przerzutowego gruczolaka trzustki.

Przyjęto, że pozostałe kryteria kwalifikacji chorych, takie jak:

- obecność zmian możliwych do zmierzenia;
- prawidłowość wskaźników czynności wątroby i nerek;
- wartość stężenia hemoglobiny >10 g/dl;

nie będą znacząco wpływać na oszacowane liczebności populacji docelowej.

Należy podkreślić, że zaproponowane oszacowania liczebności populacji docelowej bazują na założeniach konserwatywnych, tym samym są bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego

Poniżej przedstawiono oszacowania rocznej liczebności populacji leczonej nab-paklitakselem w scenariuszu nowym z założeniem kontynuacji leczenia po 2 cyklu przez chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie.

Tab. 1. Roczna liczebność populacji leczonej nab-paklitakselem w scenariuszu nowym

Parametr	I rok	II rok	III rok
analiza podstawowa	■	■	■
chorzy leczeni przez 2 cykle (100%)	■	■	■
kontynuacja leczenia po 2 cyklach (29%)	■	■	■
scenariusz minimalny	■	■	■
chorzy leczeni przez 2 cykle (100%)	■	■	■
kontynuacja leczenia po 2 cyklach (29%)	■	■	■
scenariusz maksymalny	■	■	■
chorzy leczeni przez 2 cykle (100%)	■	■	■
kontynuacja leczenia po 2 cyklach (29%)	■	■	■

Poniżej przedstawiono oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Tab. 2. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w wskazanym we wniosku

Preparat	Populacja	Koszty, PLN
NAB-P + GEM	kilku pacjentów*	84 282*
GEM	1 724	8 810 648
DUBLETY	323	2 031 480
FOLFIRINOX	108	1 701 236
SUMA	2 155+kilku pacjentów*	12 627 646

* kontynuacja chemioterapii niestandardowej.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w populacji wnioskowanej zgodnej z projektem programu lekowego.

Tab. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ (wariant z RSS).

	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa			
Scenariusz istniejący, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████	██████	██████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████	██████	██████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny			
Scenariusz istniejący, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████	██████	██████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████	██████	██████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny			
Scenariusz istniejący, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████	██████	██████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████	██████	██████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████	██████	██████

Tab. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ (wariant bez RSS).

	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa			
Scenariusz istniejący, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Scenariusz minimalny			
Scenariusz istniejący, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny			
Scenariusz istniejący, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████

Tab. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (wariant z RSS).

	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa			
Scenariusz istniejący, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Scenariusz minimalny			
Scenariusz istniejący, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny			
Scenariusz istniejący, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe wydatki, PLN	██████████	██████████	██████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	██████████	██████████	██████████

Tab. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy w spółnej NFZ i pacjenta (wariant bez RSS).

	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa			
Scenariusz istniejący, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	████████	████████	████████
Dodatkowe wydatki, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	████████	████████	████████
Scenariusz minimalny			
Scenariusz istniejący, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	████████	████████	████████
Dodatkowe wydatki, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	████████	████████	████████
Scenariusz maksymalny			
Scenariusz istniejący, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	████████	████████	████████
Dodatkowe wydatki, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt NAB-P, PLN	████████	████████	████████

8 Uwaga nr 8

8) Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, mimo że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do nab-paklitakselu - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do nab-paklitakselu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Preparat Abraxane® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanej gemcytabiny – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

9 Uwaga nr 9

W analizie ekonomicznej nie zawarto źródła informacji dotyczącej średniej powierzchni ciała w Polsce (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).

Średnią masę ciała przyjęto na 1,7 m² przyjmując, że jest to typowa powierzchnia ciała w populacji polskiej, i która jest niższa niż raportowana w badaniu MPACT. W ramach analizy wrażliwości badano wpływ alternatywnej powierzchni ciała chorego na wyniki analizy, przyjmując średnią powierzchnię ciała chorych w badaniu klinicznym Hoff 2013 (Clinical Study Report CA046³) na wydaje się wysokim poziomie 1,87 m². Prezentowany w analizie zakres od 1,7 m² do 1,9 m² pokrywa wartość powierzchni ciała w populacji polskiej, przy czym wydaje się, że rzeczywiste wartości są znacznie bliżej wartości 1,7 m².

10 Komentarz 1

Zwracam się z uprzejmą prośbą o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet, tak aby zaktualizowane wersje analiz przekazane w wersji papierowej były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Dostępne dane z analizy klinicznej nie dają możliwości precyzyjnego i wiarygodnego odtworzenia ścieżki terapeutycznej, która została bardzo szczegółowo opisana w ramach projektu programu lekowego. M.in.:

- brak dostępu do danych dotyczących odsetka chorych odpowiadających na leczenie specyficznie po drugim cyklu leczenia;
- brak specyficznych danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby dla chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie po 2 cyklach;
- brak specyficznych danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby dla chorych z brakiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie po 2 cyklach (tj. ze stabilizacją choroby i progresją choroby, oba kryteria traktowane łącznie);
- niepewność kliniczna co do dalszego postępowania z chorymi, u których następuje stabilizacja choroby po dwóch cyklach, a którzy nie będą mogli kontynuować leczenia nab-paklitakselem w ramach programu.

Istota powyższych ograniczeń powoduje, że próby modelowania musiałyby opierać się na szeregu arbitralnych założeń dla kluczowych parametrów analizy. Wyniki takiego modelu byłyby obciążane bardzo dużą niepewnością, a ograniczona informatywność nie dawałaby możliwości ustosunkowania się do wyników analizy.

Załączony model został opracowany dla powszechnie akceptowanych warunków uwzględnionych w badaniu klinicznym (tj. leczenie do momentu progresji choroby). W kontekście dodatkowych ograniczeń narzuconych programem lekowym, można ostrożnie wnioskować, że prezentowane wyniki stanowią pewne przybliżenie wyników analizy ekonomicznej dla populacji chorych w ramach propozycji programu lekowego.

Zaktualizowaną analizę wpływu na budżet (arkusz xls), uwzględniającą przerwania leczenia po 2 cyklach w przypadku brak obiektywnej odpowiedzi na leczenie, dołączono do niniejszego uzupełnienia. Zaktualizowane wyniki przedstawiano w ramach uzupełnienia – patrz Uwaga nr 7.

Spis tabel

Tab. 1. Roczna liczebność populacji leczonej nab-paklitakselem w scenariuszu nowym.	14
Tab. 2. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	14
Tab. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ (wariant z RSS).....	15
Tab. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy NFZ (wariant bez RSS).....	16
Tab. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (wariant z RSS).	17
Tab. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (wariant bez RSS).	18

Piśmiennictwo

¹ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 08.06.2015 r.].

² Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1691-703.

³ Celgene Corporation. A randomized phase III study of weekly ABI-007 plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. (Clinical Study Report: CA046). Wewnętrzne dane Wnioskodawcy.