

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

**ANALIZA WRAŻLIWOŚCI  
– SUBPOPULACJE CHORYCH**



Warszawa  
październik 2015



**Autorzy:**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Uzasadnienie kliniczne:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Celgene Sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa  
tel.: (22) 550 37 00

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]  
[Redacted]

Celgene Sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 74  
02-954 Warszawa  
tel.: (22) 550 37 00

**Cytowanie:** [Redacted], Nab-paklitaxel (Abraxane®) w leczeniu zaawansowanego raka trzustki. Analiza wrażliwości – subpopulacje chorych. Warszawa, październik 2015.

## Spis treści

<b>1</b>	<b>Uzasadnienie kliniczne</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Wybór subpopulacji</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Subpopulacja ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego</b> .....	<b>10</b>
3.1	Analiza kliniczna.....	10
3.2	Analiza wpływu na budżet.....	11
3.3	Analiza ekonomiczna.....	13
3.4	Skala Karnofsky'ego.....	15
<b>4</b>	<b>Subpopulacja z podwyższonym poziomem CA19-9</b> .....	<b>16</b>
4.1	Analiza kliniczna.....	16
4.2	Analiza wpływu na budżet.....	17
4.3	Analiza ekonomiczna.....	19
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>21</b>
	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>22</b>

## 1 Uzasadnienie kliniczne

### Wstęp

W Polsce rocznie raka trzustki rozpoznaje się u około 3300 osób co stanowi około 3% wszystkich nowotworów i plasuje ten nowotwór na 10 miejscu w strukturze zachorowalności [1,2]. Ze względu na wciąż niepomyślne rokowanie w statystykach umieralności nowotwór ten plasuje się zwykle na 4-6 pozycji wśród nowotworowych przyczyn zgonów. Polska na tle innych państw europejskich należy do grupy o średnim ryzyku zachorowania na raka trzustki jednak w ostatnich dekadach obserwuje się stały wzrost częstości występowania tego nowotworu, szczególnie w populacji kobiet [2].

Jedyną metodą terapeutyczną dającą potencjalne szanse na całkowite wyleczenie jest radykalny zabieg chirurgiczny jednak w momencie rozpoznania choroby do takiego leczenia kwalifikuje się 10-20% pacjentów. U większości chorych w momencie diagnozy raka trzustki choroba jest rozpoznawana w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu (odpowiedni III i IV stopień zaawansowania wg. TNM). U tych pacjentów chemioterapia jest podstawową formą terapii.

### Leczenie raka trzustki w stadium uogólnienia

Chemioterapia o założeniu paliatywnym jest obecnie podstawowym sposobem terapii pacjentów z rozsiałym gruczolakorakiem trzustki. Od czasu badania Burrisa i wsp. opublikowanego pod koniec lat 90-tych XX wieku [3], które wykazało wyższość chemioterapii gemcytabiną nad 5-FU (poprawa mediany przeżycia całkowitego, OS *ang. overall survival* z 4,4 do 5,7 miesiąca), bezsporną pozostaje rola gemcytabiny w systemowym leczeniu raka trzustki. Pomimo niewielkiej toksyczności takiego leczenia jego efekty (krótkie mediany OS) pozostają dalekie od oczekiwań. Przez wiele lat, pomimo prowadzonych licznych badań nad nowymi molekułami nie udawało się wykazać bezwzględnych korzyści innych terapii. Dopiero ostatnie lata przyniosły zmiany w tym zakresie.

Próby łączenia gemcytabiny z lekami kierunkowanymi molekularnie zakończyły się niepowodzeniem. Jedynym lekiem, który przedłużał istotnie czas przeżycia całkowitego był erlotynib. Zysk wynosił 0,3 mies (wzrost mediany OS z 5,9 do 6,2 miesiąca, gemcytabina vs gemcytabina+erlotynib), co pomimo istotności statystycznej jest wynikiem nieistotnym z punktu widzenia klinicznego [4].

Postępem w leczeniu przerzutowego raka trzustki okazało się zastosowanie protokołu chemioterapii FOLFIRINOX (5-fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna, irinotekan). W badaniu ACCORD/PRODIGE4, opublikowanym w 2011 roku [5], porównującym chemioterapię gemcytabiną w monoterapii względem protokołu FOLFIRINOX wykazano poprawę przeżycia całkowitego (mediana OS 6,4 vs 11,1 miesiąca) na korzyść schematu wielolekowego. Jednak tak intensywne leczenie wiązało się ze znacznym wzrostem toksyczności, głównie hematologicznych. Z tego powodu

leczenie w pierwszej linii przerzutowego raka trzustki według protokołu FOLFIRINOX pozostaje opcją terapeutyczną jedynie dla wyselekcjonowanej grupy chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (ECOG=0 lub 1), bez istotnych chorób towarzyszących.

Jedynym nowym chemioterapeutyką od czasów gemcytabiny, który wpłynął na poprawę wyników leczenia chorych na raka trzustki jest obecnie nab-paklitaxel (Abraxane). W 2013 roku opublikowano wyniki badania III fazy MPACT [6], w którym porównano skuteczność chemioterapii gemcytabiną względem leczenia skojarzonego gemcytabina + nab-paklitaxel. Badana kombinacja leków wykazała wyższość w zakresie przeżyć całkowitych (mediana OS 8,5 vs 6,7 miesiąca), kosztem umiarkowanego wzrostu toksyczności takiego leczenia. Nowy schemat chemioterapii szybko znalazł się jako opcja terapeutyczna, w rekomendacjach postępowania najważniejszych Towarzystw Naukowych: Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO *ang. European Society for Medical Oncology*) [7] czy amerykańskich wytycznych NCCN (*ang. National Comprehensive Cancer Network*) [8].

Reasumując, współcześnie w leczeniu uogólnionego raka trzustki wybór leczenia systemowego sprowadza się do trzech protokołów chemioterapii o udokumentowanej skuteczności: gemcytabina w monoterapii, gemcytabina + nab-paklitaxel i chemioterapii FOLFIRINOX.

Możliwości podjęcia i kontynuowania terapii, zarówno radykalnej, jak i paliatywnej są determinowane nie tylko stopniem zaawansowania choroby podstawowej, ale również współistnieniem innych chorób, stanem sprawności ogólnej i stanem odżywienia. Obecność licznych (>3) lub ciężkich chorób współistniejących, zły stan sprawności ogólnej (<70% wg skali Karnofsky'ego lub >2 wg skali ECOG) oraz kliniczne lub biochemiczne cechy wyniszczenia są czynnikami uniemożliwiającymi podjęcie leczenia przyczynowego bądź decydującymi o konieczności jego przerwania. W odniesieniu do poszczególnych schematów chemioterapii warto podkreślić, że leczenie schematem FOLFIRINOX można rozważać jedynie u pacjentów w najlepszym stanie sprawności (ECOG=0 lub 1). Schematy gemcytabina w monoterapii i gemcytabina + nabpaklitaxel mogą być stosowane u pacjentów zarówno w stanie sprawności ECOG=0 lub 1, jak i ECOG=2. Przy czym podkreśla się, że w grupie chorych w stanie sprawności ECOG=2, zastosowanie protokołu chemioterapii gemcytabina + nabpaklitaxel daje szanse na uzyskanie najlepszych odpowiedzi na leczenie (wytyczne ESMO)[7].

**Zasadniczym celem terapeutycznym u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia systemowego jest uzyskanie tzw. korzyści klinicznej w postaci uzyskania remisji (częściowej lub całkowitej) oraz stabilizacji choroby zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie wg. RECIST.** Jednocześnie, równie istotna jest poprawa lub utrzymanie jakości życia pacjenta. Leczenie systemowe przerywa się w momencie udokumentowanej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych toksyczności prowadzących do pogorszenia jakości życia pacjenta. I tak np. zgodnie z wytycznymi

ESMO leczenie systemowe należy monitorować co 2 miesiące przy pomocy tomografii komputerowej i przerywać w momencie progresji choroby [7]. Wobec powyższego, proponowane w projekcie programu lekowego jedno z kryteriów zakończenia udziału pacjenta w programie (zawarte w pkt 4.2) „*brak obiektywnej odpowiedzi zmian mierzalnych ustalonej według kryteriów RECIST na podstawie wyników badań obrazowych po zastosowaniu dwóch cykli leczenia*” jest niezgodne z aktualną praktyką i wiedzą medyczną ponieważ wyklucza kontynuację leczenia u pacjentów u których uzyskano stabilizację choroby. Zastosowanie takiego kryterium wykluczenia z programu lekowego będzie prowadzić do konieczności przerywania skutecznego z perspektywy klinicznej leczenia czyli w sytuacji uzyskania stabilizacji choroby wg RECIST.

Nie wszyscy pacjenci odnoszą korzyści z leczenia systemowego. Dotychczas nie określono czynników predykcyjnych na podstawie których można by jednoznacznie wskazać podgrupy pacjentów, które odniosą bądź nie korzyść z prowadzonej chemioterapii. W badaniu MPACT, na podstawie analiz statystycznych w podgrupach, wskazano, że największe względne korzyści z leczenia (względne zmniejszenie ryzyka zgonu i czas przeżycia bez progresji) uzyskano w podgrupach z gorszym stanem sprawności ogólnej, obecnością przerzutów do wątroby, więcej niż trzema miejscami przerzutów lub poziomem CA 19-9 >59xGGN [6]. Właśnie znaczne podwyższone stężenie markera CA 19-9 mogłoby się wydawać użytecznym i łatwym narzędziem do kwalifikacji i oceny skuteczności leczenia. Nie znajduje to jednak odzwierciedlenia w praktyce klinicznej czy aktualnych wytycznych postępowania. Przeprowadzona w badaniu MPACT analiza podgrup była przeprowadzona *a posteriori* i nie może być podstawą do zmiany rekomendacji w zakresie selekcji pacjentów do rozpoczęcia czy kontynuacji terapii. Należy pamiętać, że marker CA 19-9 jest markerem nieswoistym. Znaczne podwyższenie poziomu CA 19-9 jest czynnikiem prognostycznym złego rokowania jednak nie jest on stosowany w wyborze poszczególnych terapii systemowych. W kontekście oceny skuteczności leczenia systemowego rola CA 19-9 pozostaje jedynie pomocniczą w odniesieniu do oceny efektów leczenia na podstawie badań obrazowych.

## **Podsumowanie**

Rak trzustki, będący złośliwym nowotworem pochodzenia nabłonkowego – najczęściej gruczolowego, charakteryzuje się złym rokowaniem, aczkolwiek w ostatnich latach obserwuje się poprawę wyników leczenia. Zastosowanie nab-paklitakselu (Abraxane) w połączeniu z gemcytabiną u pacjentów chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki stanowi cenną opcję terapeutyczną o udokumentowanej skuteczności [6]. Zgodnie z praktyką kliniczną, wytycznymi Towarzystw Naukowych, danymi z badania rejestracyjnego nab-paklitakselu (badanie III fazy MPACT) i wreszcie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego leczenie nab-paklitakselem w połączeniu gemcytabiną u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki

należy prowadzić do czasu stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnych toksyczności takiego leczenia. **Wartość markera CA 19-9 nie jest uznany w praktyce klinicznej czynnikiem predykcyjnym w aspekcie kwalifikacji do leczenia systemowego zaś w aspekcie oceny skuteczności leczenia ma jedynie rolę pomocniczą w stosunku do badań obrazowych.**

#### **Piśmiennictwo:**

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.; Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku.
2. Krzakowski M., Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, tom I.
3. Burris H.A. 3rd., Moore M.J., Andersen J. i wsp. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomised trial. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15: 2403-2413
4. Moore J.M., Goldstein D., Hamm J. i wsp. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J.Clin.Oncol.* 2007; 25: 1960-1966.
5. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. i wsp. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N.Engl.J.Med.* 2011; 364: 1817-1825.
6. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. i wsp. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N.Engl.J.Med* 2013; 369: 1691-1703.
7. M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella i wsp. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26(Supplement 5): v56-v68, 2015
8. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology for Pancreatic Adenocarcinoma- v.2.2015; <http://www.nccn.org>.



## 2 Wybór subpopulacji

Mając na uwadze poszukiwania subpopulacji chorych, które mogą odnieść największą korzyść z zastosowanego leczenia nab-paklitaksem, analitycy AOTMiT zwrócili uwagę na **subpopulację ze znacznie podwyższonym poziomem CA 19-9**. W badaniu MPACT we wskazanej subpopulacji obserwowano większą redukcję ryzyka zgonu oraz większą redukcję ryzyka progresji choroby niż w pełnej populacji z badania klinicznego.

Mając na uwadze wskazane powyżej ograniczenia kliniczne (patrz Uzasadnienie kliniczne), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono **subpopulację chorych ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego**, w której uzyskiwane korzyści kliniczne (podobnie jak dla subpopulacji z podwyższonym poziomem CA 19-9) są wyższe niż w pełnej populacji z badania klinicznego.

Subpopulacja chorych ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego obejmuje chorych w gorszym stanie ogólnym, którzy nie będą się kwalifikować do leczenia schematem FOLFIRINOX. Tym samym może wypełnić element ścieżki terapeutycznej u chorych, u których nie ma aktualnie możliwości zastosowania żadnego nowoczesnego leczenia.

W ramach analizy wrażliwości (analizy uzupełniającej) przedstawiono kluczowe wyniki analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet dla:

- subpopulacji ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego,
- subpopulacji z podwyższonym poziomem CA19-9.

### 3 Subpopulacja ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego

#### 3.1 Analiza kliniczna

Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon. Do badania MPACT włączono chorych z  $\geq 70\%$  w skali sprawności Karnofsky'ego.<sup>1</sup>

Analiza subpopulacji chorych z badania MPACT (Hoff 2013<sup>4</sup>; obserwacja chorych do dnia 17.09.2012 r.) wykazała, że **większa redukcja ryzyka zgonu oraz większa redukcja ryzyka progresji choroby** związana ze stosowaniem nab-paklitakselu występuje u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (w tym m.in. z gorszym stanem sprawności w skali Karnofsky'ego; ocena 70-80%; patrz poniższa tabela).

**Tab. 1. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych (źródło: Hoff 2013<sup>4</sup>).**

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + GEM	$N_1$	Liczba zdarzeń w grupie GEM	$N_2$	HR [95%CI]
<b>PRZEŻYCIE CAŁKOWITE – populacja całkowita HR=0,72 [0,62; 0,83]</b>					
Skala Karnofsky'ego					
<b>70-80</b>	<b>142</b>	<b>179</b>	<b>146</b>	<b>161</b>	<b>0,61 [0,48; 0,78]</b>
90-100	187	248	212	268	0,75 [0,62; 0,92]
<b>PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY – populacja całkowita HR=0,69 [0,58; 0,82]</b>					
Skala Karnofsky'ego					
<b>70-80</b>	<b>125</b>	<b>179</b>	<b>118</b>	<b>161</b>	<b>0,65 [0,50; 0,84]</b>
90-100	150	248	146	268	0,68 [0,53; 0,86]

Zbliżone wyniki uzyskano dla przeżycia całkowitego dotyczącego przedłużonej obserwacji badania MPACT (Goldstein 2015<sup>6</sup>; obserwacja chorych do dnia 09.05.2013 r.; patrz poniższa tabela).

W subpopulacji chorych ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,6 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 4,3 miesiąca w grupie gemcytabiny (patrz poniższa tabela). Niższe mediany przeżycia niż w pełnej populacji chorych z badania MPACT mogą wskazywać na gorsze rokowanie chorych w tej subpopulacji.

Wyraźnie krótsze mediany przeżycia w połączeniu z większą korzyścią kliniczną z zastosowanego leczenia, dają podstawy do uznania tej subpopulacji za priorytetową z punktu widzenia potrzeb zdrowotnych.

**Tab. 2. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015<sup>6</sup>).**

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + GEM	N <sub>i</sub>	Liczba zdarzeń, w grupie GEM	N <sub>k</sub>	HR, p
<b>PRZEŻYCIE CAŁKOWITE – populacja całkowita HR=0,72, p&lt;0,001</b>					
Skala Karnofsky’ego					
<b>70-80</b>	<b>156</b>	<b>179</b>	<b>153</b>	<b>161</b>	<b>0,59, p&lt;0,001</b>
90-100	220	248	240	268	0,77, p=0,005

**Tab. 3. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych (mediany) – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015<sup>6</sup>).**

	nab-P + GEM, m-ce	GEM, m-ce
<b>PRZEŻYCIE CAŁKOWITE</b>		
Wszyscy chorzy z badania	8,7	6,6
<b>Skala Karnofsky’ego 70-80</b>	<b>7,6</b>	<b>4,3</b>
Skala Karnofsky’ego 90-100	9,7	7,9

### 3.2 Analiza wpływu na budżet

W badaniu klinicznym Hoff 2013<sup>4</sup> 39,6% pacjentów miało wynik w skali Karnofsky’ego na poziomie 70-80%. Mając na uwadze to ograniczenie (przy zachowaniu innych parametrów analizy jak w wariancie podstawowym) liczebność populacji docelowej w I, II i III roku analizy oszacowano na odpowiednio [redacted] chorych, w tym [redacted] chorych leczonych nab-paklitakselem.\*

\* Stopniowe przejmowanie rynku przez terapię skojarzoną nab-paklitakselem z gemcytabiną, zgodnie z opinią ekspertów ([redacted] odpowiednio w kolejnych latach).

**Tab. 4. Liczebność populacji docelowej w I, II i III roku analizy z ograniczeniem do chorych z wynikiem 70-80% w skali Karnofsky'ego.**

	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	■	■	■
- w tym nab-P (scenariusz nowy)	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■
- w tym nab-P (scenariusz nowy)	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■
- w tym nab-P (scenariusz nowy)	■	■	■

Ograniczenie populacji wnioskowanej do chorych z wynikiem 70-80% w skali Karnofsky'ego spowodowało **redukcję dodatkowych obciążeń budżetowych do poziomu ■ PLN w II roku analizy** z pierwotnie oszacowanych ■ dla populacji całkowitej (bez ograniczeń leczenia po 2. cyklu) i ■ PLN dla populacji zgodnej z programem lekowym (ograniczenia kontynuacji leczenia po 2. cyklu do chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie).

**Tab. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z ograniczeniem do chorych z wynikiem w skali Karnofsky'ego 70-80% (perspektywa NFZ; wariant z RSS).**

	I rok	II rok	III rok
<b>Analiza podstawowa</b>			
Scenariusz istniejący, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt nab-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt nab-P, PLN	████████	████████	████████
<b>Dodatkowe wydatki, PLN</b>	████████	████████	████████
- w tym koszt nab-P, PLN	████████	████████	████████
<b>Scenariusz minimalny</b>			
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	████████	████████	████████
<b>Scenariusz maksymalny</b>			
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	████████	████████	████████

### 3.3 Analiza ekonomiczna

Poniżej przedstawiono wyniki dla modelu dostosowanego do subpopulacji chorych ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego.

Dane do parametryzacji modelu przyjęto zgodnie z wynikami badania Hoff 2013<sup>4</sup>. Podobnie jak dla pełnej populacji, parametry dotyczące subpopulacji chorych zostały opracowane na podstawie danych indywidualnych (dane Wnioskodawcy). W dedykowanym modelu wykorzystano dane dotyczące specyficznie skuteczności leczenia w subpopulacji chorych ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego.

Wykreślono krzywe Kaplana-Meiera dla tej populacji dla przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia bez progresji (PFS) i czasu leczenia (ToT), i następnie dopasowywano modele do obserwowanych danych. Podobnie jak w przypadku modelu podstawowego,

w analizie wrażliwości dla subpopulacji z poziomem CA19-9 $\geq$ 59 x GGN, wykorzystano rozkład gamma dla przeżycia całkowitego i stratyfikowany rozkład gamma dla PFS i ToT.

Wszystkie pozostałe parametry w modelu (w tym koszty i użyteczności) przyjęto tak jak w modelu przygotowanym dla populacji całkowitej.

Model ekonomiczny (arkusz xls) specyficznie opracowany dla subpopulacji chorych ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego został dołączony do niniejszego aneksu - [Abraxane\_CEA\_KS\_70\_80.xls].

Koszt dodatkowego roku życia dla pełnej populacji (pierwotny wniosek, bez ograniczeń kontynuacji leczenia po 2 cyklu) oszacowano na [redacted] tys. PLN/LYG (uzyskanie dodatkowych [redacted] życia w porównaniu z monoterapią gemcytabiną), a koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na [redacted] PLN/QALY (uzyskanie dodatkowych [redacted] lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z monoterapią gemcytabiną).

Dla subpopulacji chorych ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego, uzyskane wyniki wskazują na kosztową efektywność stosowania leku Abraxane w tej subpopulacji chorych.

Stosowanie leku Abraxane w tej subpopulacji pozwoliło na uzyskiwanie lepszych wyników zdrowotnych - uzyskanie dodatkowych [redacted] w porównaniu z monoterapią gemcytabiną, przy wyższych kosztach leczenia.

**Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na [redacted] PLN.**

**Uzyskany wynik, który jest poniżej progu opłacalności przyjętego dla technologii medycznych w Polsce (119 577 PLN/QALY), pozwala wnioskować, że stosowanie leku Abraxane w subpopulacji chorych ze sprawnością 70-80% wg Karnofsky'ego jest kosztowo-efektywne.**

**Mając na uwadze uzyskane wyniki w pełnej populacji, stosowanie leku w subpopulacji chorych ze sprawnością 70-80% wg Karnofsky'ego jest bardziej ekonomicznie uzasadnione.**

Ze względu na finansowanie Abraxane w ramach programu lekowego, wyniki z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i chorego) nie różnią się w sposób istotny.

**Tab. 6. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacji chorych z wynikiem w skali Karnofsky'ego 70-80% (analiza z RSS).**

	Koszty, PLN	LYG	QALY
nab-P + GEM	■	■	■
GEM	■	■	■

**Tab. 7. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacji chorych z wynikiem w skali Karnofsky'ego 70-80% (analiza z RSS).**

	Δ Koszty, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICER, LYG/PLN	ICUR, QALY/PLN
nab-P + GEM vs GEM	■	■	■	■	■

### 3.4 Skala Karnofsky'ego

Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon.<sup>1</sup>

**Tab. 8. Skala sprawności Karnofsky'ego.**

Stopień sprawności, %	
100	stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania codziennych potrzeb
50	stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	stan niewydolności i konieczności szczególnej opieki
30	stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	zgon

## 4 Subpopulacja z podwyższonym poziomem CA 19-9

### 4.1 Analiza kliniczna

Poziom markeru CA 19-9 jest uznanym czynnikiem prognostycznym i może być wykorzystywany, jako parametr monitorujący obciążenie chorobą.<sup>2,3</sup>

Analiza subpopulacji chorych z badania MPACT (Hoff 2013<sup>4</sup>; obserwacja chorych do dnia 17.09.2012 r.) wykazała, że **większa redukcja ryzyka zgonu oraz większa redukcja ryzyka progresji** choroby związana ze stosowaniem nab-paklitakselu występuje u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (w tym m.in. z poziomem CA19-9  $\geq 59 \times \text{GGN}$  (górną granicy normy; patrz poniższa tabela).

**Tab. 9. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych (źródło: Hoff 2013<sup>4</sup>).**

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + GEM	$N_1$	Liczba zdarzeń w grupie GEM	$N_2$	HR [95%CI]
<b>PRZEŻYCIE CAŁKOWITE – populacja całkowita HR=0,72 [0,62; 0,83]</b>					
Poziom CA19-9					
Prawidłowy	47	60	43	56	1,07 [0,69; 1,66]
<59×GGN	96	122	95	120	0,83 [0,61; 1,12]
<b><math>\geq 59 \times \text{GGN}</math></b>	<b>151</b>	<b>197</b>	<b>171</b>	<b>195</b>	<b>0,61 [0,48; 0,77]</b>
<b>PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY – populacja całkowita HR=0,69 [0,58; 0,82]</b>					
Poziom CA19-9					
Prawidłowy	37	60	37	56	0,80 [0,47; 1,36]
<59×GGN	84	122	68	120	0,71 [0,50; 1,01]
<b><math>\geq 59 \times \text{GGN}</math></b>	<b>126</b>	<b>197</b>	<b>133</b>	<b>195</b>	<b>0,59 [0,46; 0,77]</b>

GGN – górna granica normy.

Zbliżone wyniki uzyskano dla przeżycia całkowitego dotyczącego przedłużonej obserwacji badania MPACT (Goldstein 2015<sup>5</sup>; obserwacja chorych do dnia 09.05.2013 r.; patrz poniższa tabela).

W subpopulacji chorych z poziomem CA19-9  $\geq 59 \times \text{GGN}$  mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,4 miesiąca w grupie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 5,7 miesiąca w grupie gemcytabiny (patrz poniższa tabela). Niższe mediany niż w pełnej populacji chorych z badania MPACT mogą wskazywać na gorsze rokowanie chorych z poziomem CA19-9  $\geq 59 \times \text{GGN}$ .



**Tab. 10. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015<sup>6</sup>).**

	Liczba zdarzeń w grupie nab-P + GEM	N <sub>i</sub>	Liczba zdarzeń, w grupie GEM	N <sub>k</sub>	HR, p
<b>PRZEŻYCIE CAŁKOWITE – populacja całkowita HR=0,72, p&lt;0,001</b>					
Poziom CA19-9					
Prawidłowy	50	60	49	56	0,90, p=0,640
<59×GGN	108	122	109	120	0,80, p=0,111
≥59×GGN	177	197	184	195	0,61, p<0,001

GGN – górna granica normy.

**Tab. 11. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych (mediany) – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015<sup>6</sup>).**

	nab-P + GEM, m-ce	GEM, m-ce
<b>PRZEŻYCIE CAŁKOWITE, poziom CA19-9</b>		
Wszyscy chorzy z badania	8,7	6,6
Prawidłowy	9,3	7,0
<59×GGN	8,8	7,3
≥59×GGN	8,4	5,7

## 4.2 Analiza wpływu na budżet

W badaniu klinicznym Hoff 2013<sup>4</sup> 52% pacjentów miało podwyższony poziom CA19-9 (≥59 razy powyżej górnej granicy normy). Mając na uwadze to ograniczenie (przy zachowaniu innych parametrów analizy jak w wariancie podstawowym) liczebność populacji docelowej w I, II i III roku oszacowano odpowiednio na [REDACTED] chorych, w tym [REDACTED] chorych leczonych nab-paklitakselem.<sup>†</sup>

<sup>†</sup> Stopniowe przejmowanie rynku przez terapię skojarzoną nab-paklitakselem z gemcytabiną, zgodnie z opinią ekspertów ([REDACTED] odpowiednio w kolejnych latach).

**Tab. 12. Liczebność populacji docelowej w I, II i III roku analizy z ograniczeniem do chorych z CA19-9  $\geq 59 \times$  GGN**

	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	████	████	████
- w tym nab-P (scenariusz nowy)	██	██	██
Scenariusz minimalny	████	████	████
- w tym nab-P (scenariusz nowy)	██	██	██
Scenariusz maksymalny	████	████	████
- w tym nab-P (scenariusz nowy)	██	██	██

Ograniczenie populacji wnioskowanej do chorych ze znacznie podwyższonym poziomem CA19-9 ( $\geq 59 \times$  GGN) spowodowało **redukcję dodatkowych obciążeń budżetowych do poziomu ████████ PLN w II rok analizy** z pierwotnie oszacowanych ████████ PLN dla populacji całkowitej (bez ograniczeń leczenia po 2. cyklu) i ████████ PLN dla populacji zgodnej w programem lekowym (ograniczenia kontynuacji leczenia po 2. cyklu do chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie).

**Tab. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z ograniczeniem do chorych z CA19-9  $\geq$  59 x GGN (perspektywy NFZ; wariant z RSS).**

	I rok	II rok	III rok
<b>Analiza podstawowa</b>			
Scenariusz istniejący, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt nab-P, PLN	█	█	█
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████	████████
- w tym koszt nab-P, PLN	████████	████████	████████
<b>Dodatkowe wydatki, PLN</b>	████████	████████	████████
- w tym koszt nab-P, PLN	████████	████████	████████
<b>Scenariusz minimalny</b>			
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	████████	████████	████████
<b>████████████████████</b>			
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	████████	████████	████████

### 4.3 Analiza ekonomiczna

Poniżej przedstawiono wyniki dla modelu ekonomicznego dostosowanego do subpopulacji chorych z poziomem CA19-9  $\geq$  59 x GGN (górną granicę normy).

Dane do parametryzacji modelu przyjęto zgodnie z wynikami badania Hoff 2013<sup>4</sup>. Podobnie jak dla pełnej populacji, parametry dotyczące subpopulacji chorych zostały opracowane na podstawie danych indywidualnych (dane Wnioskodawcy). W dedykowanym modelu wykorzystano dane dotyczące specyficznie skuteczności leczenia w subpopulacji chorych z poziomem CA19-9  $\geq$  59 x GGN.

Wykreślono krzywe Kaplana-Meiera dla tej populacji dla przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia bez progresji (PFS) i czasu leczenia (ToT), i następnie dopasowywano modele do obserwowanych danych. Podobnie jak w przypadku modelu podstawowego,

w analizie wrażliwości dla subpopulacji z poziomem CA19-9 $\geq$ 59 x GGN, wykorzystano rozkład gamma dla przeżycia całkowitego i stratyfikowany rozkład gamma dla PFS i ToT.

Ze względu na brak dostępu do wyników dla innych poziomów CA19-9, nie jest możliwe przyjęcie innych wartości granicznych. Wszystkie pozostałe parametry w modelu (w tym koszty i użyteczności) przyjęto tak jak w modelu przygotowanym dla populacji całkowitej.

Model ekonomiczny (arkusz xls) specyficznie opracowany dla subpopulacji chorych z CA19-9 $\geq$ 59 x GGN został dołączony do niniejszego aneksu - [Abraxane\_CEA\_CA19\_9.xls].

Koszt dodatkowego roku życia dla pełnej populacji (pierwotny raport, bez ograniczeń kontynuacji leczenia po 2 cyklu) oszacowano na [redacted] PLN/LYG (uzyskanie dodatkowych [redacted] lat życia w porównaniu z monoterapią gemcytabiną), a koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na [redacted] tys. PLN/QALY (uzyskanie dodatkowych [redacted] lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z monoterapią gemcytabiną).

Dla subpopulacji chorych z poziomem CA19-9 $\geq$ 59 x GGN, uzyskane w modelu wyniki są gorsze niż uzyskane dla pełnej populacji (odpowiednio [redacted] PLN/QALY), co jest związane z uzyskiwaniem lepszych efektów zdrowotnych (uzyskanie dodatkowych [redacted] [redacted] w porównaniu z monoterapią gemcytabiną), ale również z wyższymi dodatkowymi kosztami związanymi z leczeniem - patrz tabele poniżej.

Tym samym ograniczenie dostępu do leku Abraxane do subpopulacji chorych z poziomem CA19-9 $\geq$ 59 x GGN nie jest zasadne w kontekście oceny kosztowej-efektywności leczenia.

Ze względu na finansowanie Abraxane w ramach programu lekowego, wyniki z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i chorego) nie różnią się w sposób istotny.

**Tab. 14. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacji chorych z CA19-9 $\geq$ 59 x GGN (analiza z RSS).**

	Koszty, PLN	LYG	QALY
nab-P + GEM	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GEM	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tab. 15. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacji chorych z CA19-9 $\geq$ 59 x GGN (analiza z RSS).**

	$\Delta$ Koszty, PLN	$\Delta$ LYG	$\Delta$ QALY	ICER, LYG/PLN	ICUR, QALY/PLN
nab-P + GEM vs GEM	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## Spis tabel

Tab. 1. Analiza skuteczności nab-P + G vs G w subpopulacjach chorych (źródło: Hoff 2013).....	10
Tab. 2. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015).....	11
Tab. 3. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych (mediany) – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015).....	11
Tab. 4. Liczebność populacji docelowej w I, II i III roku analizy z ograniczeniem do chorych z wynikiem 70-80% w skali Karnofsky’ego.....	12
Tab. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z ograniczeniem do chorych z wynikiem w skali Karnofsky’ego 70-80% (perspektywa NFZ; wariant z RSS).....	13
Tab. 6. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacji chorych z wynikiem w skali Karnofsky’ego 70-80% (analiza z RSS).....	15
Tab. 7. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacji chorych z wynikiem w skali Karnofsky’ego 70-80% (analiza z RSS).....	15
Tab. 8. Skala sprawności Karnofsky’ego.....	15
Tab. 9. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych (źródło: Hoff 2013).....	16
Tab. 10. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015).....	17
Tab. 11. Analiza skuteczności nab-P + GEM vs GEM w subpopulacjach chorych (mediany) – przedłużona obserwacja (źródło: Goldstein 2015).....	17
Tab. 12. Liczebność populacji docelowej w I, II i III roku analizy z ograniczeniem do chorych z CA19-9 $\geq$ 59 x GGN.....	18
Tab. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I, II i III roku analizy z ograniczeniem do chorych z CA19-9 $\geq$ 59 x GGN (perspektywy NFZ; wariant z RSS).....	19
Tab. 14. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacji chorych z CA19-9 $\geq$ 59 x GGN (analiza z RSS).....	20
Tab. 15. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacji chorych z CA19-9 $\geq$ 59 x GGN (analiza z RSS).....	20

## Piśmiennictwo

---

1 D.A. Karnofsky, J.H. Burchenal: *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. [w] C.M. MacLeod: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ. Press, 196(1949).

<sup>2</sup> Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology*. 2006;70(4):255-264.

3 M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J. L. Van Laethem, T. Conroy, and D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v56-v68.

4 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.

5 Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 31;107(2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. Print 2015 Feb.

6 Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 31;107(2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. Print 2015 Feb.