

Opinia nr 113/2020

z dnia 18 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Abraxane (nab-paklitaksel), we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Abraxane (nab-paklitaksel), we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania terapii w populacji ze stanem funkcjonalnym w zakresie 0-2 wg ECOG.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych Abraxane (nab-paklitaksel), we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania terapii w populacji ze stanem funkcjonalnym w zakresie 0-2 wg ECOG.

W zakresie oceny klinicznej odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia. W badaniu Mita 2019 chorzy, z zaawansowanym rakiem trzustki, otrzymujący leczenie gemcytabiną z nab-paklitakselem w II linii po niepowodzeniu leczenia schematem FOLFIRINOX uzyskali medianę przeżycia całkowitego (OS) na poziomie 7,6 miesiąca (95%CI: 5,7–8,6) oraz medianę przeżycia bez progresji (PFS) na poziomie 3,8 miesiąca (95%CI: 3,3–4,8). Z kolei w badaniu Portal 2015, wśród pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki, w II linii leczenia gemcytabiną z nab-paklitakselem (GnP) uzyskano mediany OS i PFS odpowiednio: 8,8 miesiąca (95%CI: 6,2–9,7) oraz 5,1 miesiąca (95%CI: 3,2–6,2). Wskaźniki kontroli choroby - DCR wynosiły: 46,7% w badaniu Mita 2019 oraz 58% w badaniu Portal 2015.

Wskazanie rejestracyjne leku Abraxane obejmuje m.in. farmakologiczne leczenie I linii pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ produkt ten jest w Polsce refundowany w ww. wskazaniu w ramach programu lekowego. Natomiast oceniane wskazanie dotyczy leczenia po zastosowanej wcześniej chemioterapii wielolekowej (schemat FOLFIRINOX), co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label).

Ponadto, pod uwagę wzięto również fakt, że na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano alternatywnej technologii lekowej dla ocenianego produktu leczniczego (Abraxane), którą można by opcjonalnie rozważyć.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Abraxane (nab-paklitaxel), fiołka á 100 mg; we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej. Technologią alternatywną dla ocenianej technologii będzie zatem stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Abraxane, jest lekiem zawierającym nab-paklitaksel.

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Abraxane jest wskazany do stosowania:

- 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;
- w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych;
- w skojarzeniu z karboplatyną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.

Wskazanie rejestracyjne leku Abraxane obejmuje farmakologiczne leczenie I linii pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki. U wnioskowanego pacjenta stosowano wcześniej chemioterapię wielolekową (schemat FOLFIRINOX), w związku z czym, oceniana technologia medyczna została uznana jako terapia off-label.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ produkt leczniczy Abraxane jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego w leczeniu I linii pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną. Poza tym gemcytabina jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W przeprowadzonym przeglądzie odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia:

- Mita 2019 - wieloośrodkowe, otwarte (open-label) badanie prospektywne II fazy, oceniające skuteczność terapii skojarzonej gemcytabiną z nab-paklitakselem (GnP) w II linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia schematem FOLFIRINOX) u chorych z zaawansowanym rakiem trzustki. Do badania włączono 30 pacjentów, którzy otrzymywali nab-paklitaksel: dożylnie w dawce 125 mg/m² p.c. i gemcytabinę dożylnie w dawce 1000 mg/m² p.c.
- Portal 2015 - obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe (12 ośrodków we Francji), typu real-world, oceniające stosowanie w II linii leczenia skojarzonego GnP u chorych z przerzutowym rakiem trzustki po niepowodzeniu leczeniem w I linii schematem FOLFIRINOX. Do badania włączono 57 pacjentów, którzy otrzymywali nab-paklitaksel dożylnie w dawce 125 mg/m² p.c. i gemcytabinę dożylnie w dawce 1000 mg/m² p.c.

W badaniach oceniano:

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji (PFS)
- Odpowiedź na leczenie, w tym:

- odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), odsetek odpowiedzi (RR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR).

Skuteczność kliniczna

Miata 2019

W II linii leczenia gemcytabiną z nab-paklitakselem (GnP):

- mediana OS wyniosła 7,6 miesiąca (95%CI: 5,7–8,6),
- mediana PFS wyniosła 3,8 miesiąca (95%CI: 3,3–4,8).

Biorąc pod uwagę wyniki od początku leczenia schematem FOLFIRINOX w I linii do zakończenia leczenia GnP w II linii:

- mediana OS wyniosła 14,2 miesiąca (95%CI: 10,6–15,1),
- mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca (95%CI: 7,5–12,4).

W zakresie odpowiedzi na leczenie zaraportowano:

- DCR u 46,7%,
- PR u 13,3%,
- RR u 13,3% chorych.

Całkowitej odpowiedzi na leczenie nie uzyskał żaden pacjent. Stabilizacja choroby wystąpiła u jednej trzeciej pacjentów (33,3%), natomiast progresji choroby doświadczyła ponad połowa (53,3%) z leczonych.

Portal 2015 – rzeczywista praktyka kliniczna

W II linii leczenia gemcytabiną z nab-paklitakselem (GnP):

- mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca (95%CI: 6,2–9,7).
 - OS po 6 miesiącach: 69% (95%CI: 0,53–0,80),
 - OS po 12 miesiącach: 15% (95%CI: 0,03–0,36).
- Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca (95%CI: 3,2–6,2).
 - PFS po 6 miesiącach: 39% (95%CI: 0,25–0,52),
 - PFS po 12 miesiącach: 6% (95%CI: 0,01–0,23).

Ocena wg kryteriów RECIST była możliwa u 54 z 57 pacjentów (przyczyny wykluczenia: 1 pacjent otrzymał tylko dwa podania chemioterapii, u 2 pacjentów nie wykonano badania tomografii komputerowej). W populacji ITT, PR zaobserwowano u 10 pacjentów (17,5%), SD uzyskano u 23 pacjentów (40,5%), uzyskano DCR na poziomie 58% (95%CI: 45–71).

Stosując kryteria French National Cancer Institute and National Guidelines obserwowano: polepszenie u 19 pacjentów (33%), stabilizację u 21 pacjentów (37%) oraz progresję u 17 pacjentów (30%).

Bezpieczeństwo kliniczne

Miata 2019

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) były: neutropenia (73,3%), niedokrwistość (53,3%) oraz obwodowa neuropatia czuciowa (43,3%). AE w stopniu ≥ 3 doświadczyło 21 z 30 pacjentów (70%).

W momencie przeprowadzania analizy bezpieczeństwa, leczenie kontynuowano u jednego pacjenta, u pozostałych pacjentów leczenie zostało przerwane (progresja choroby: n=23, zwłóknienie płuc n=3, pogorszenie stanu sprawności n=3). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem GnP.

Portal 2015

AE w stopniu 3 i 4 stopnia zaraportowano u 37,5% pacjentów:

- neutropenia (12,5%),
- neurotoksyczność (12,5%),
- zmęczenie (9%),
- trombocytopenia (6,5%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Abraxane do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych w trakcie leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną (I linia, wskazanie zarejestrowane) należą: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, bezsenność, depresja, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, łysienie, wysypka, ból kończyn, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęki obwodowe, gorączka, osłabienie, dreszcze, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, z uwagi na II linię leczenia, nie zawiera się w wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Abraxane. EMA przeprowadziła relację korzyści do ryzyka dla I linii leczenia choroby zaawansowanej gruczolakoraka trzustki – skojarzenia gemcytabiny z nab-paklitakselem. Wówczas taką relację oceniano pozytywnie.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- brak badań wysokiej jakości, w tym badań z grupą kontrolną, tym samym brak dowodów naukowych umożliwiających porównanie GnP z innym leczeniem w analizowanym wskazaniu;
- niewielka liczebność pacjentów we włączonych badaniach,
- w badaniu Mita 2019 wszyscy pacjenci pochodzili z populacji azjatyckiej, co obniża wiarygodność wnioskowania w przełożeniu na populację polską;

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie zaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość netto 3 miesięcy terapii lekiem Abraxane (33 fiołki po 100 mg) wynosi [REDACTED]

Dawkowanie nab-paklitakselu wg wniosku w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną obejmuje: 125 mg/m² p.c. podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu i odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL.

Należy wziąć pod uwagę, że lek Abraxane dawkowany jest w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta, wobec czego nie jest pewne, czy wnioskowana ilość opakowań będzie pokrywać zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania, w okresie 3 miesięcy terapii, u każdego pacjenta z populacji docelowej.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ produkt leczniczy Abraxane jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego w leczeniu I linii pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną. Poza tym gemcytabina jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii.

Na podstawie wytycznych klinicznych uznano, że brak jest alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego (Abraxane) w analizowanym wskazaniu.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Abraxane (nab-paklitaxsel) wynosi: ██████████

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2014)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015, aktualizacja w 2017)

Odnalezione wytyczne, w ocenianym wskazaniu, wymieniają szereg schematów, które zależą od stanu ogólnego pacjenta i stosowania wcześniejszych terapii. Wytyczne PTOK z 2014 roku uznają, że „chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, ponieważ nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia”. Z kolei wytyczne ESMO z 2015 roku (z aktualizacją z 2017 roku) mówią, że „leczenie pacjentów drugiej linii w raku trzustki należy rozważyć pod kątem ewentualnych korzyści oraz ryzyka dla pacjenta”. W wytycznych PTOK wymieniane terapie w II linii to 5-FU w połączeniu z oksaliplatiną (po niepowodzeniu leczenia GCB) lub GCB (po niepowodzeniu leczenia FOLFIRINOX). W wytycznych ESMO w schematach II linii pojawiają się: iryrotekan (jeśli występuje toksyczność na oksaliplatinę oraz pacjenci są w dobrym stanie ogólnym) lub terapia skojarzona iryrotekan + LV + 5-FU (jeśli pacjenci są w dobrym stanie ogólnym).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2395.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Abraxane (nab-paklitaxsel) we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 227/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku

Abraxane (nab-paklitaxel) we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz raportu nr OT.422.101.2020 Abraxane (nab-paklitaxel) we wskazaniu gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 9 września 2020 r.