



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Abraxane (nab-paklitaksel)
we wskazaniu:
gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD-10: C25)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.101.2020

Data ukończenia: 9 września 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Celgene Europe B.V.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Celgene Europe B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CHT	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CTCAE	skala Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
EACR	European Association for Cancer Research
ECOG PS	ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FOLFIRINOX	schemat chemioterapii (oksaliplatyna, leukoworyna , irynotekan i 5-fluorouracyl)
GCB	gencatybina
GnP	schemat leczenia gencatybina + nab-paklitaxel
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
ISOBM	International Society of Oncology and Biomarkers
ITT	populacji intention-to-treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LV	leukoworyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RTH	radioterapia
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang.)
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PUO	Polska Unia Onkologii
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	8
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	9
3.1. Przegląd Agencji	9
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	9
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.1.3.1. Analiza kliniczna	11
3.1.3.2. Analiza bezpieczeństwa.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	16
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.08.2020 znak PLD.4530.2395.2020.1.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: gruczolakorak przewodowy trzustki G2, p T2pN2cM0, dotychczasowe leczenie obejmowało:

- „06.2018 – operacja Whipple’a, przerzuty do wątroby – 08.2018, od 24.08.2018 do 30.11.2019 – FOLFIRINOX – 30 cykli – PR po 6 i 12 cyklu, CR po 18, 24 i 28 cyklu, progresja 02.2020, od 03.2020 do 05.2020 – FOLFIRINOX, 05.2020 – PD; w trakcie chemioterapii FOLFIRINOX zredukowano dawkę IRI o 25% ze względu na biegunki CTC3,
- obecnie w trakcie paliatywnej chemioterapii gemcytabiną w monoterapii od 28.05.2020 – podawanie gemcytabiny w 1, 8 i 15 dniu 28-dniowego cyklu,
- stwierdza się niedokrwistość II stopnia z niedoborem żelaza, w 06.2020 przetoczono 3 j. KKCz – po przetoczeniu Hgb = 9,
- lek Abraxane ma być docelowo stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną.”

Problem zdrowotny

Gruczolakorak trzustki (łac. *pancreatic adenocarcinoma*) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki, odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego uwalnianego do światła jelita cienkiego i służącego do trawienia pokarmu. Najczęściej – 60-70% przypadków – lokalizuje się w głowie, rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (20-25%) lub ma charakter wielogniskowy (10-20%). Cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. W chwili rozpoznania u 80-90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak – niemożliwy do doszczętnego wycięcia. Gruczolakoraki trzustki stanowią 95% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce. Zapadalność na raka trzustki wyniosła w Polsce w 2012 roku 6,2/100 000 u mężczyzn i 4,2/100 000 u kobiet. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem – rak ten jest rzadko rozpoznawany przed 30 r.ż., najczęściej (>80% przypadków) występuje po 50 r.ż. Na świecie stanowi 2,1% wykrywanych corocznie nowotworów i zajmuje 5. lub 6. miejsce wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż przedstawionego w raporcie: „Ewerolimus (Afinitor), irynotekan, kapecytabina, sunitynib, w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki” (OT.431.2.2014), zaawansowany rak trzustki wiąże się z: przedwczesnym zgonem, niezdolnością do samodzielnej egzystencji, niezdolnością do pracy, przewlekłym cierpieniem oraz obniżeniem jakości życia. Uzasadnieniem powyższego według dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż jest fakt, iż „pacjenci z nowotworem złośliwym trzustki poprzez leczenie paliatywne mają szanse na lepsze i dłuższe życie – poprawę komfortu”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia: Mita 2019 (badanie prospektywne eksperymentalne) oraz Portal 2015 (skuteczność praktyczna, prospektywne).

W badaniu Mita 2019 mediana OS wyniosła 7,6 miesiąca (95%CI: 5,7–8,6), a mediana PFS wyniosła 3,8 miesiąca (95%CI: 3,3–4,8). Od początku leczenia schematem FOLFIRINOX w I linii do zakończenia leczenia w II linii mediana OS wyniosła 14,2 miesiąca (95%CI: 10,6–15,1), a mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca (95%CI: 7,5–12,4). PR raportowano u 13,3% pacjentów, DCR wyniósł 46,7% (95%CI: 30,2–63,9), z kolei RR wyniósł 13,3% (95%CI: 5,3–29,7).

AE na poziomie ≥ 3 doświadczyło 21 z 30 pacjentów (70%). Najczęstszymi AE były neutropenia, niedokrwistość oraz obwodowa neuropatia czuciowa. W momencie przeprowadzania analizy bezpieczeństwa, leczenie

kontynuowano u jednego pacjenta, a u 29 pacjentów zostało przerwane (progresja choroby: n=23, zwłóknienie płuc n=3, pogorszenie PS n=3). Nie doszło do zgonu związanego z leczeniem GnP

W badaniu Portal 2015 od rozpoczęcia leczenia GnP mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca (95%CI: 6,2–9,7). Wskaźniki OS po 6 i 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 69% (95%CI: 0,53–0,80) i 15% (95%CI: 0,03–0,36). Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca (95%CI: 3,2–6,2). Wskaźniki PFS po 6 i 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 39% (95%CI: 0,25–0,52) i 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). PR zaobserwowano u 10 pacjentów (17,5% populacji intention-to-treat, ITT), a SD uzyskano u 23 pacjentów (40,5%, populacji ITT), co daje DCR na poziomie 58% (95%CI: 45– 71). Odpowiedź kliniczną obserwowano u 19 pacjentów (33%), stabilność kliniczną u 21 pacjentów (37%), a progresję kliniczną u 17 pacjentów (30%). Nie doszło do śmierci spowodowanej toksycznością w trakcie trwania badania.

Toksyczność 3 i 4 stopnia zgłoszono u 37,5% pacjentów, obejmującą neutropenię (12,5%), neurotoksyczność (12,5%), zmęczenie (9%) i trombocytopenię (6,5%).

Zgodnie z ChPL Abraxane do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Abraxane, występujących 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.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Abraxane. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnalezione wytyczne, jako alternatywne technologie 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 oksaliplatyną (po niepowodzeniu leczenia GCB) lub GCB (po niepowodzeniu leczenia FOLFIRINOX). Z kolei w wytycznych ESMO w schematach II linii pojawiają się: irynotekan (jeśli występuje toksyczność na oksaliplatynę oraz pacjenci są w dobrym stanie ogólnym) lub terapia skojarzona irynotekan + LV + 5-FU (jeśli pacjenci są w dobrym stanie ogólnym).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej. Technologię alternatywną dla ocenianej technologii będzie zatem stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii preparatem Abraxane wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt ten oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ wynosi 32 253,87 PLN brutto.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Uwagi dodatkowe

Brak

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.08.2020 r., znak PLD.4530.2395.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 18.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Abraxane (nab-paklitaxsel), fiołka á 100 mg.

we wskazaniu: gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „gruczolakorak przewodowy trzustki G2, pT2pN2cM0,
- leczenie: 06.2018 – operacja Whipple’a, przerzuty do wątroby – 08.2018, od 24.08.2018 do 30.11.2019 – FOLFIRINOX¹– 30 cykli – PR po 6 i 12 cyklu, CR po 18, 24 i 28 cyklu, progresja 02.2020, od 03.2020 do 05.2020 – FOLFIRINOX, 05.2020 – PD; w trakcie chemioterapii FOLFIRINOX redukowano dawkę IRI o 25% ze względu na biegunki CTC3,
- obecnie w trakcie paliatywnej chemioterapii gemcytabiną w monoterapii od 28.05.2020 – podawanie gemcytabiny w 1, 8 i 15 dniu 28-dniowego cyklu,
- stwierdza się niedokrwistość II stopnia z niedoborem żelaza, w 06.2020 przetoczono 3 j. KKCz – po przetoczeniu Hgb = 9,
- lek Abraxane ma być docelowo stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną.”

W związku z powyższym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla produktu leczniczego Abraxane (nab-paklitaxsel) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną.

W 2015 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. zaawansowany raka trzustki, w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości nie znaleźli uzasadnienia dla rekomendowania objęcia produktu leczniczego Abraxane (paklitaxsel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) finansowaniem ze środków publicznych [Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2015, RPA 86/2015]. Ponadto lek Abraxane (nab-paklitaxsel) jest refundowany w ramach programu lekowego w leczeniu I linii pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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.

Źródło: OT.4351.40.2015

Epidemiologia

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

Źródło: Szczeklik 2018

¹ FOLFIRINOX – schemat oparty na terapii skojarzonej: fluorouracyl, leukoworyna/folinian wapnia, irynotekan i oksaliplatyna

Rokowanie

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

Źródło: OT.4351.40.2015

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

Źródło: Szczeklik 2018

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Według stanowiska dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż przedstawionego w raporcie: „Ewerolimus (Afinitor), irynotekan, kapecytabina, sunitynib, w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki” (OT.431.2.2014), zaawansowany rak trzustki wiąże się z: przedwczesnym zgonem, niezdolnością do samodzielnej egzystencji, niezdolnością do pracy, przewlekłym cierpieniem oraz obniżeniem jakości życia. Uzasadnieniem powyższego według dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż jest fakt, iż „pacjenci z nowotworem złośliwym trzustki poprzez leczenie paliatywne mają szanse na lepsze i dłuższe życie – poprawę komfortu”.

Źródło: OT.431.2.2014

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Abraxane]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Abraxane, nab-paklitaxsel, fiolka á 100 mg.
Wnioskowane wskazanie	Gruczolakorak przewodowy trzustki (ICD10: C25)
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii: 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: w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.
Wnioskowane dawkowanie	125 mg / m ² powierzchni ciała w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną we wlewie dożylnym w ciągu 30 min. w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia
Droga podania	Infuzja dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Komentarz analityka Agencji: 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 stanowi wskazanie *off-label*.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Abraxane wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej MEDLINE (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z gruczolakorakiem trzustki	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja (I)	Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną, w II linii leczenia	
Komparator (C)	Dowolny	
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace poglądowe, listy, przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje w języku angielskim i polskim. • Publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/ posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia: Mita 2019 (badanie prospektywne, eksperymentalne) oraz Portal 2015 (skuteczność praktyczna, prospektywne).

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Mita 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Wieloośrodkowe, otwarte (open-label) badanie prospektywne II fazy, oceniające skuteczność terapii skojarzonej gemcytabiną z nab-paklitaksellem (GnP) w II linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia schematem FOLFIRINOX) wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nab-paklitaxsel: dożylnie (<i>i.v.</i>) w dawce 125 mg/m² p.c. przez 30 min., gemcytabina: <i>i.v.</i> w dawce 1000 mg/m² p.c. przez 30 min. <p>Schemat GnP podawano w dniach 1., 8. i 15. Leczenie kontynuowano w powtarzanych 28-dniowych cyklach tak długo, jak długo schemat był tolerowany i / lub do progresji choroby, przerwania leczenia przez badaczy lub odmowy przez pacjenta.</p> <p>Dawki GnP były redukowane, jeśli u pacjentów wystąpiły określone zmiany w parametrach krwi, oraz gdy wstąpiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapalenie błony śluzowej jamy ustnej stopnia ≥ 2 lub stopnia ≥ 3, wysypka stopnia ≥ 2 biegunka stopnia ≥ 3. <p>Dawka samego nab-paklitakselu była redukowana, gdy rozwinęła się neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3.</p> <p><u>Okres badania:</u> od stycznia 2015 r. do maja 2017 r.</p> <p><u>Okres interwencji:</u> mediana ilości cykli: 4 (zakres: 2-13)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony gruczolakorak trzustki lub gruczołowo-płaskonabłonkowy rak trzustki, nieoperacyjny zaawansowany rak trzustki, w tym: lokalnie zaawansowany lub przerzutowy, niepowodzenie terapii schematem FOLFIRINOX: (oksaliplatyna <i>i.v.</i> w dawce 85 mg/m² co 2 h, leukoworyna <i>i.v.</i> w dawce 400 mg/m² co 2 h, irynotekan <i>i.v.</i> w dawce 150 mg/m² co 90 min i 5-fluorouracyl (5-FU) <i>i.v.</i> w dawce 2400 mg/m² po 46 h), jako I linia leczenia, wiek pomiędzy 20 a 75, ECOG PS: 0 lub 1 (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>); neuropatia obwodowa ≤ 1 stopnia (utrata głębokich odruchów ścięgniastych lub parestezje) wg skali Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, możliwość podania leku doustnie, brak nieprawidłowości w zapisie EKG w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, określone parametry krwi (informacje zawarte w publikacji). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wodniste stolce, aktywna infekcja, poważne choroby współistniejące, uszkodzenie opłucnej lub wodobrzusze, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, współistniejący rak z okresem wolnym od choroby krótszym niż 3 lata, ciąża, karmienie piersią i planowanie ciąży (również mężczyźni), poważne zaburzenia psychiczne, inne, uznane przez badaczy za dyskwalifikujące, <p><u>Pacjenci włączeni do analizy skuteczności:</u> N = 30.</p>
<p>Portal 2015 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe (12 ośrodków we Francji), typu real-world, polegające na stosowaniu w II linii leczenia skojarzonego GnP u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki po niepowodzeniu leczeniem w I linii schematem FOLFIRINOX</p> <p><u>Okres badania:</u> Od lutego 2013 do lipca 2014.</p> <p><u>Okres interwencji:</u> mediana ilości cykli: 4 (zakres: 1-12)</p> <p><u>Interwencja:</u> GnP:</p> <ul style="list-style-type: none"> nab-paklitaxsel: <i>i.v.</i>, w dawce 125 mg/m² p.c. przez 60 min.; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek – minimum 18 lat, ECOG: 0, 1 lub 2, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak trzustki z mierzalnymi zmianami przerzutowymi zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, otrzymywanie terapii FOLFIRINOX w I linii paliatywnej chemioterapii. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> otrzymywanie innego schematu chemioterapii w I linii niż FOLFIRINOX. <p><u>Pacjenci włączeni do analizy skuteczności:</u> N = 57.</p>

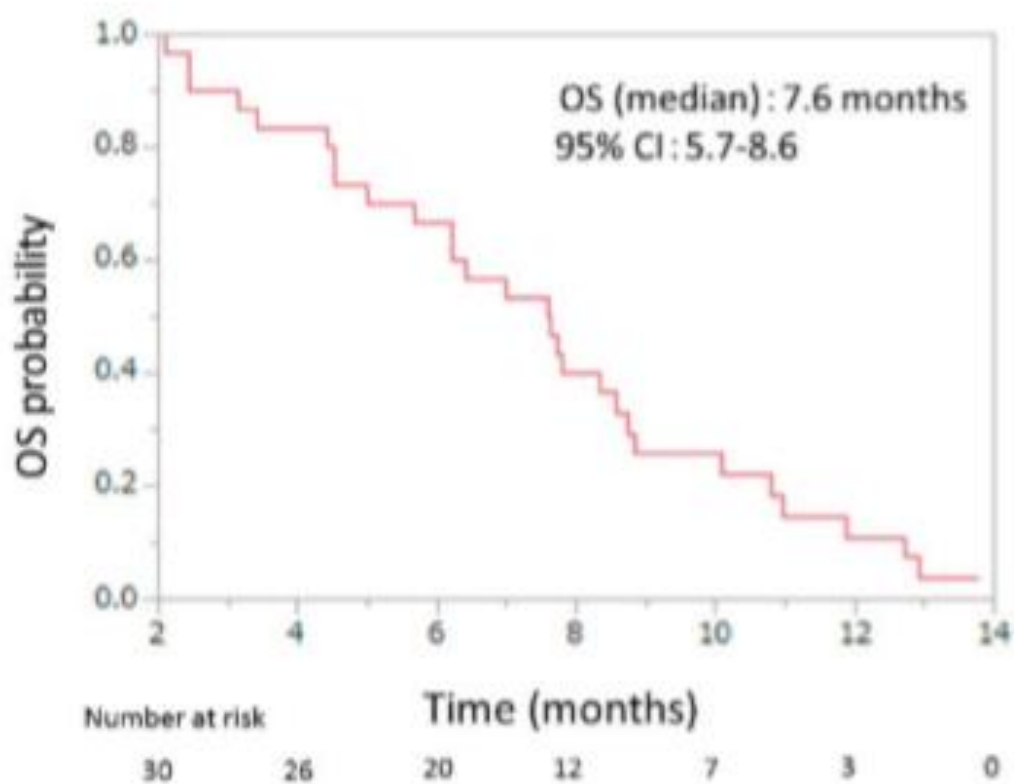
Badanie	Metodyka	Populacja
	<ul style="list-style-type: none"> gemcytabina: <i>i.v.</i>, w dawce 1000 mg/m² p.c. przez 30 min. w dniach 1., 8. i 15. co 4 tygodnie. Schemat stosowano do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub odmowy ze strony pacjenta. 	

p.c. – powierzchnia ciała

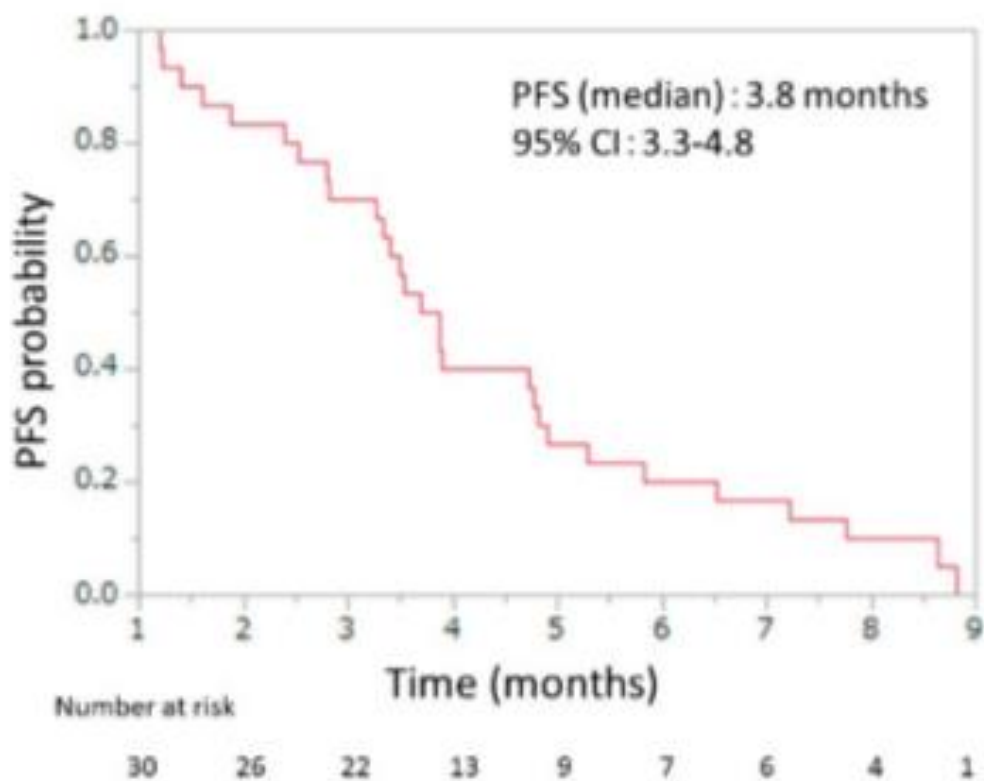
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.1.3.1. Analiza kliniczna

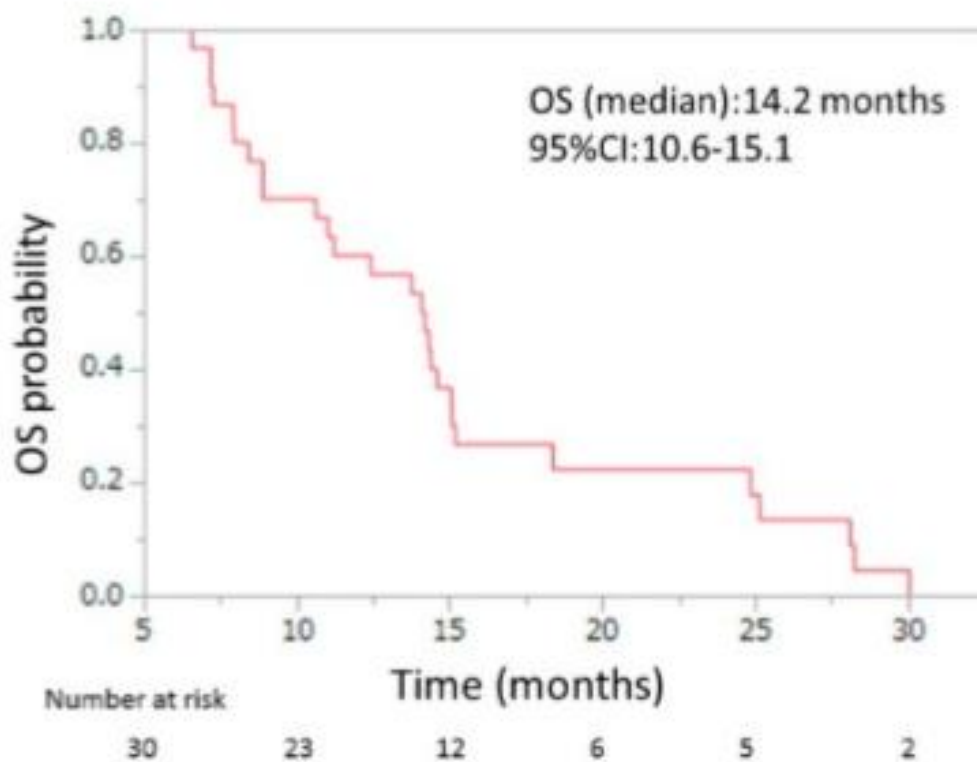
Mita, 2019



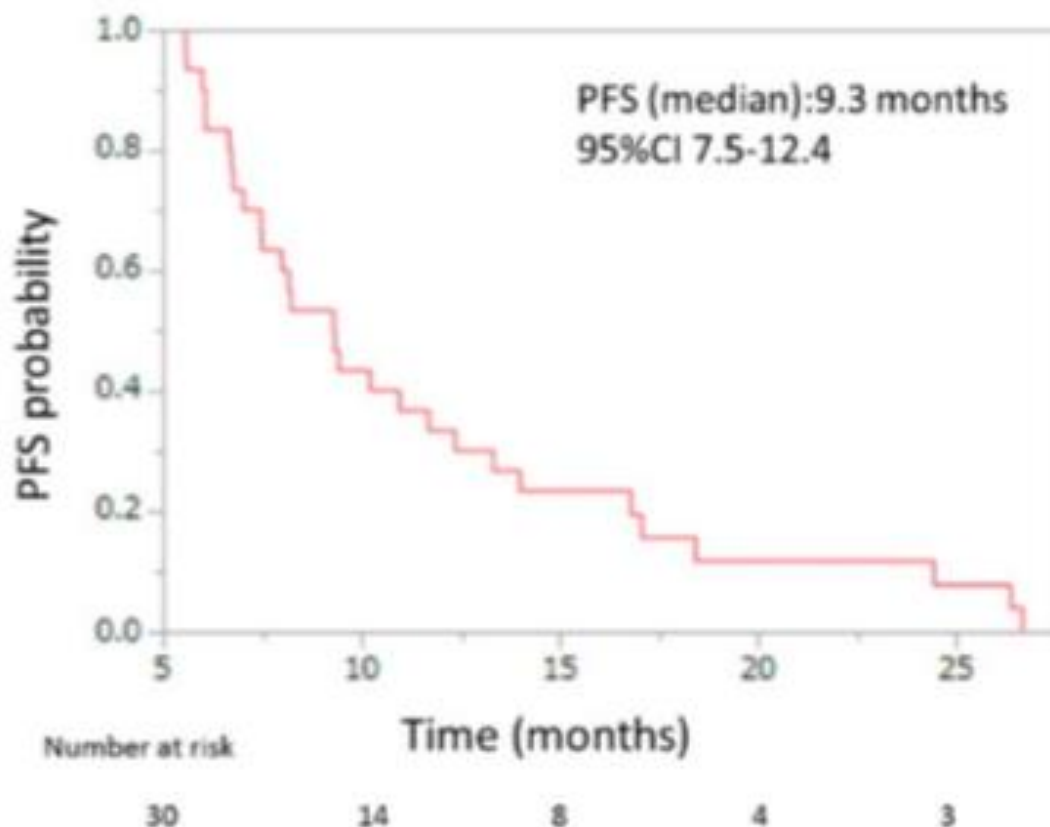
Rysunek 1. Czas przeżycia całkowitego dla GnP, Mita 2019.



Rysunek 2. Przeżycie wolnego od progresji choroby dla GnP, Mita 2019.



Rysunek 3. Czas przeżycia całkowitego od początku leczenia, Mita 2019.



Rysunek 4. . Przeżycie wolnego od progresji choroby od początku leczenia, Mita 2019.

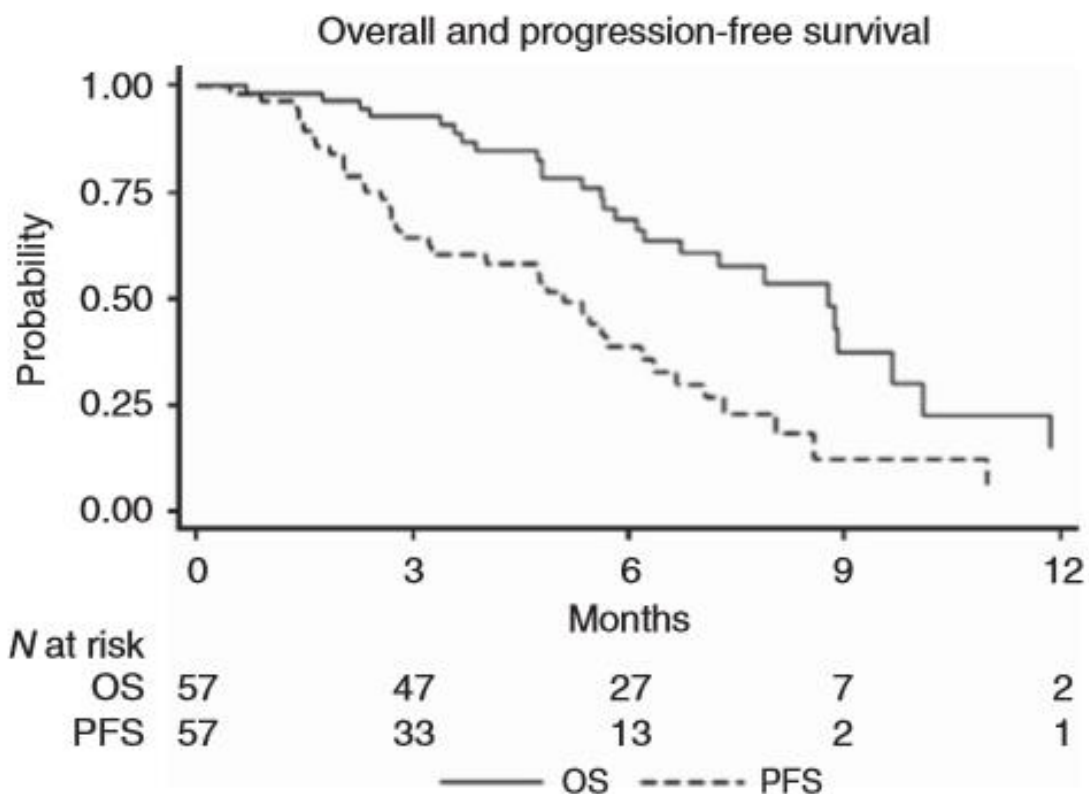
Tabela 4. Wyniki skuteczności u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym rakiem trzustki leczonych GnP po nieskutecznym leczeniu FOLFIRINOX (Mita 2019)

Punkt końcowy	n	%
CR (odpowiedź całkowita, ang. <i>complete response</i>)	0	0
PR (częściowa odpowiedź, ang. <i>partial response</i>)	4	13,3
SD (stabilizacja choroby, ang. <i>stable disease</i>)	10	33,3
PD (progresja choroby, ang. <i>progressive disease</i>)	16	53,3
RR (odsetek odpowiedzi, ang. <i>response rate</i>)	4	13,3
DCR (wskaźnik kontroli choroby, ang. <i>disease control rate</i>)	14	46,7

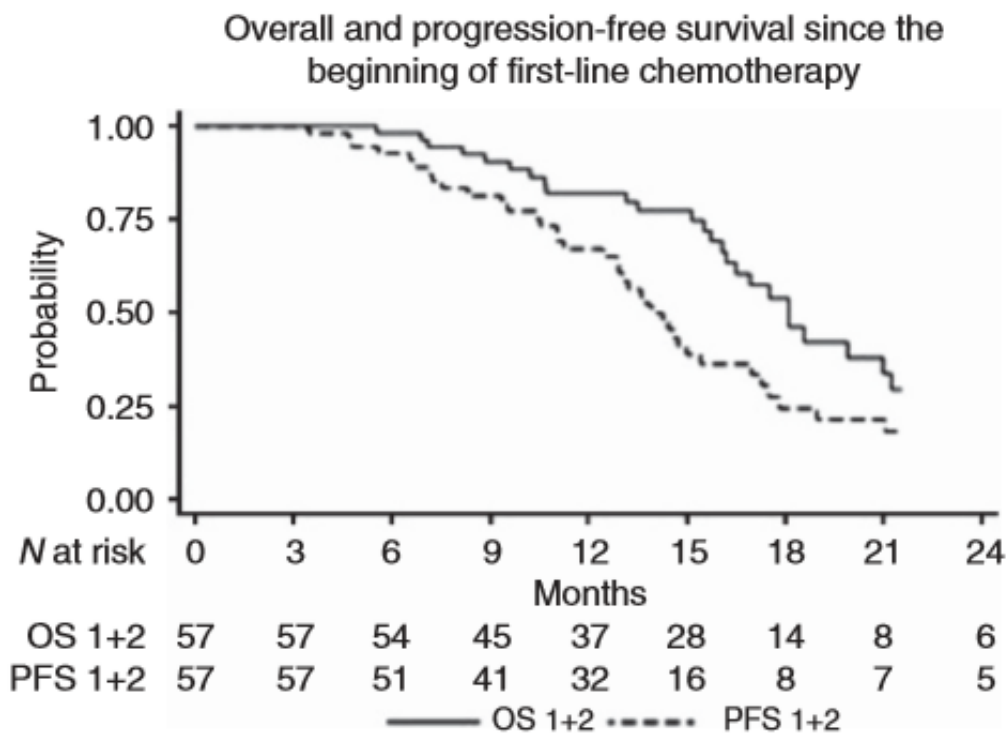
Mediana OS wyniosła 7,6 miesiąca (95%CI: 5,7–8,6), a mediana PFS wyniosła 3,8 miesiąca (95%CI: 3,3–4,8). Od początku leczenia schematem FOLFIRINOX w I linii do zakończenia leczenia w II linii mediana OS wyniosła 14,2 miesiąca (95%CI: 10,6–15,1), a mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca (95%CI: 7,5–12,4).

PR raportowano u 13,3% pacjentów, DCR wyniósł 46,7% (95%CI: 30,2–63,9), z kolei RR wyniósł 13,3% (95%CI: 5,3–29,7).

Portal 2015



Rysunek 5. Czas przeżycia całkowitego oraz czas wolny od progresji choroby dla GnP, Portal 2015.



Rysunek 6. Przeżycie wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego od początku leczenia , Portal 2015.

Tabela 5. Wyniki skuteczności u pacjentów leczonych GnP (Portal, 2019)

Punkt końcowy	N (%)	95%CI
Kryteria French National Cancer Institute and National Guidelines		
Mediana OS	8,8 miesiąca (27 wydarzeń)	6,2-9,7
Mediana PFS	5,1 miesiąca (40 zdarzeń)	3,2-6,2
Polepszenie	19 (33)	21,1-45,6
Stabilizacja	21 (37)	24,3-49,4
Progresja	17 (30)	17,9-41,7
Kryteria RECIST v1.1		
CR	0 (0)	0
PR	10 (17,5)	8-29
SD	23 (40,5)	29-56
PD	21 (37)	25-52
Brak możliwości oceny	3 (5)	-
DCR	33 (58)	45-71

CR – odpowiedź całkowita, ang. *complete response*; PR – częściowa odpowiedź, ang. *partial response*; SD – stabilizacja choroby, ang. *stable disease*; PD – progresja choroby, ang. *progressive disease*; DCR – wskaźnik kontroli choroby (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby), ang. *disease control rate*, PFS - czas przeżycia wolnego od progresji, ang. *progression-free survival*, OS – czas przeżycia całkowitego, ang. *overall survival*

Od rozpoczęcia leczenia GnP mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca (95%CI: 6,2–9,7). Wskaźniki OS po 6 i 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 69% (95%CI: 0,53–0,80) i 15% (95%CI: 0,03–0,36). Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca (95%CI: 3,2–6,2). Wskaźniki PFS po 6 i 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 39% (95%CI: 0,25–0,52) i 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). PR zaobserwowano u 10 pacjentów (17,5% populacji intention-to-treat, ITT), a SD uzyskano u 23 pacjentów (40,5%, populacji ITT), co daje DCR na poziomie 58% (95%CI: 45–71). Odpowiedź kliniczną obserwowano u 19 pacjentów (33%), stabilność kliniczną u 21 pacjentów (37%), a progresję kliniczną u 17 pacjentów (30%).

Nie doszło do śmierci spowodowanej toksycznością w trakcie trwania badania.

3.1.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Mita 2019

Tabela 6. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) u pacjentów leczonych GnP w II linii (Mita 2019)

AE	Wszyscy pacjenci, N=30		Pacjenci z poziomem ≥ 3 AE, N=30	
	n	%	n	%
Toksyczność hematologiczna				
Neutropenia	22	73,3	15	50
Gorączka neutropeniczna	2	6,7	2	6,7
Trombocytopenia	9	30	6	20
Niedokrwistość	16	53,3	8	26,7
Toksyczność niehematologiczna				
Nudności i wymioty	8	26,7	0	0
Obwodowa neuropatia czuciowa	13	43,3	4	13,3
Łysienie	4	13,3	0	0
Anoreksja	7	23,3	4	13,3
Zaburzenia smaku	4	13,3	0	0
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	3	10	0	0

Zmęczenie	3	10	0	0
Rumień	2	6,7	0	0
Biegunka	2	6,7	1	3,3
Zwłóknienie płuc	3	10	0	0

AE na poziomie ≥ 3 doświadczyło 21 z 30 pacjentów (70%). Najczęstszymi AE były neutropenia, niedokrwistość oraz obwodowa neuropatia czuciowa. W momencie przeprowadzania analizy bezpieczeństwa, leczenie kontynuowano u jednego pacjenta, a u 29 pacjentów zostało przerwane (progresja choroby: n=23, zwłóknienie płuc n=3, pogorszenie PS n=3). Nie doszło do zgonu związanego z leczeniem GnP.

Portal 2015

Tabela 7. Bezpieczeństwo ocenione zgodnie z NCI-CTCAE dla zdarzeń niepożądanych V4.03 pacjentów leczonych GnP w II linii (Portal 2015)

AE	Stopień 0 n (%)	Stopień 1 n (%)	Stopień 2 n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Nudności i wymioty	40 (70)	9 (16)	6 (10,5)	2 (3,5)	0 (0)
Biegunka	40 (70)	12 (21)	4 (7)	1 (2)	0 (0)
Zmęczenie	13 (23)	24 (42)	15 (26)	5 (9)	0 (0)
Neurotoksyczność	12 (21)	20 (35)	18 (31,5)	7 (12,5)	0 (0)
Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa	57 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	50 (88)	5 (9)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)
Łysienie	25 (44)	3 (5)	29 (51)	/	/
Neutropenia	30 (52,5)	10 (17,5)	10 (17,5)	7 (12,5)	0 (0)
Trombocytopenia	34 (60)	9 (16)	10 (17,5)	3 (5)	1 (1,5)
Niedokrwistość	21 (37)	22 (38,5)	12 (21)	2 (3,5)	0 (0)
Maksymalna toksyczność	0 (0)	2 (3)	34 (59,5)	20 (36)	1 (1,5)

AE – zdarzenia niepożądane, ang. *adverse events*;

Toksyczność 3 i 4 stopnia zgłoszono u 37,5% pacjentów, obejmującą neutropenię (12,5%), neurotoksyczność (12,5%), zmęczenie (9%) i trombocytopenię (6,5%).

Ograniczenia badań i analizy:

- w badaniu Mita 2019 wszyscy pacjenci pochodzili z populacji azjatyckiej (japońskiej), co obniża wiarygodność wyników w przełożeniu na populację polską oraz utrudnia wnioskowanie na ich podstawie;
- brak badań wysokiej jakości, w tym brak badań z grupą kontrolną,
- mała liczebność pacjentów we włączonych badaniach.
- brak dowodów naukowych porównujących GnP z innym leczeniem w analizowanym wskazaniu.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Abraxane, występujących 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.

W randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy III z grupą kontrolną, działania niepożądane, które w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku prowadziły do zgonu, wystąpiły u 4% pacjentów otrzymujących produkt Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną i u 4% pacjentów otrzymujących gemcytabinę w monoterapii.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Abraxane. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polska Unia Onkologii (PUO): <http://www.puo.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Cancer Organisation: <https://www.europecancer.org/>;
 - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): <https://www.eortc.org/>;
- międzynarodowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
 - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>;
 - Endocrine Society (<https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.08.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualne wytyczne polskie oraz europejskie odnoszące się do leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.

Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014 (Polska)	<p>Chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, ponieważ nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U wybranych chorych leczonych wcześniej gemcytabiną, GCB (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważyć zastosowanie skojarzenia 5-fluorouracylu (5-FU) z oksaliplatiną. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH (chemioterapii) GCB. <p>Zasadniczym celem paliatywnego leczenia raka trzustki jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej RTH (radioterapii). U chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolyzy splotu trzewnego. W każdym przypadku należy prowadzić bardzo starannie leczenie objawowe
ESMO 2015 (Europa), aktualizacja z 2017 ²	<p>Leczenie choroby w II linii wg wytycznych z 2015 roku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) U pacjentów z rakiem trzustki i zaawansowaną opornością na gemcytabinę II linia leczenia obejmująca podawanie 5-fluorouracylu (5-FU) z kwasem folinowym (leukoworyna, LV) oraz oksaliplatiną IS wydłuża OS w porównaniu z podawaniem samego 5-FU z kwasem folinowym (Oettle, 2014). Otrzymane wyniki nie znalazły potwierdzenia w innym kanadyjskim badaniu (Ciliberto, 2013) [II, B]. 2) Terapia skojarzona irynotekanem liposomowym (MM-398) z 5-FU i kwasem folinowym IS polepszyła OS (6,1 miesiąca vs. 4,5 miesiąca), PFS oraz ORR wśród pacjentów intent-to-treat (ITT) w porównaniu z grupą leczoną jedynie terapią 5-FU/LV [II, B]. 3) Leczenie pacjentów drugiej linii w raku trzustki należy rozważyć pod kątem ewentualnych korzyści oraz ryzyka dla pacjenta. Biorąc pod uwagę sprzeczne wyniki dotyczące stosowania oksaliplatiny, jeśli pacjent jest w stanie ogólnie dobrym wytyczne wskazują MM-398 jako standard leczenia II linii [II, B].

² Odnaleziono również aktualizację wytycznych ESMO z 2019 roku odnoszących się do leczenia raka trzustki, lecz nie odnaleziono w nich informacji na temat leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w II linii.

	<p>Leczenie choroby w II linii wg aktualizacji wytycznych z 2017 roku:</p> <p>1) Utrzymanie wytycznych dla II linii leczenia zgodnie z opublikowanymi 2015 roku.</p> <p>2) Dla pacjentów w dobrym stanie leczenie MM-398 w skojarzeniu z LV oraz 5-FU mogą stanowić aktywną i tolerowaną opcję leczenia drugiej linii [II].</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>I. dowody pochodzące z co najmniej jednego badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej lub metaanaliza z dobrze przeprowadzoną randomizacją bez heterogeniczności</p> <p>II. duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego lub metaanalizy takich badań wykazujących heterogeniczność</p> <p>III. badania prospektywne, kohortowe</p> <p>IV. retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V. badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A – mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</p> <p>B – umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</p> <p>C – słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</p> <p>D – umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</p> <p>E – silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</p>
--	---

Odnalezione wytyczne, jako alternatywne technologie 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 oksaliplatyną (po niepowodzeniu leczenia GCB) lub GCB (po niepowodzeniu leczenia FOLFIRINOX). Z kolei w wytycznych ESMO w schematach II linii pojawiają się: irynotekan (jeśli występuje toksyczność na oksaliplatynę oraz pacjenci są w dobrym stanie ogólnym) lub terapia skojarzona irynotekan + LV + 5-FU (jeśli pacjenci są w dobrym stanie ogólnym).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej. Technologię alternatywną dla ocenianej technologii będzie zatem stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

6. Konkurencyjność cenowa

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 – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Przy szacowaniu kosztów wykorzystano następujące dane na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ oraz ChPL Abraxane:

- sposób dawkowania:
 - dawka nab-paklitakselu w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m² p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.
- zużycie:
 - nab-paklitaksel: 33 fiołki po 100 mg.
- okres terapii: 3 miesiące;
- ceny jednostkowe ocenianego produktu leczniczego (Abraxane) na podstawie przedmiotowego wniosku;

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.

Uwzględnione powyżej dawkowania leków są zgodne z dawkowaniem z ChPL Abraxane. Wnioskowana ilość opakowań preparatu Abraxane pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Abraxane

Źródła danych	Cena brutto leku za fiołkę [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	Abraxane 100 mg – ██████ ^A	██████ (netto) ██████ (brutto)
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020 r.	977,39 ^B	32 253,87 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii preparatem Abraxane wynosi: ██████ PLN brutto. Koszt ten oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ wynosi 32 253,87 PLN brutto.

Dla uwzględnionego powyżej leku nie ma dostępnych preparatów generycznych.

Ponadto lek Abraxane dawkowany jest w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta. W związku z tym, że nie dysponujemy pełnymi danymi, nie jesteśmy w stanie zweryfikować czy wnioskowana ilość fiołek jest odpowiednia

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Mita 2019 N. Mita, T. Iwashita, S. Uemura, Second-Line Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer after First-Line FOLFIRINOX Failure, *J. Clin. Med.* 2019, 8, 761; doi:10.3390/jcm8060761
- Portal 2015 A. Portal, S. Pernot, D. Tougeron, Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort, *British Journal of Cancer* (2015) 113, 989–995 doi:10.1038/bjc.2015.328

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2014 P. Potemski, W. Polkowski, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - Nowotwory układu pokarmowego, Aktualizacja na dzień 02.12.2015
http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf
- ESMO 2015 M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v56–v68, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv295
- ESMO 2017 eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations, Published: 20 June 2017. Authors: ESMO Guidelines Committee

Pozostałe publikacje

- ChPL Abraxane Charakterystyka Produktu Leczniczego Abraxane (data ostatniej aktualizacji EMA 9.3.2020)
- OT.4351.40.2015 „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Abraxane (paklitaxel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych”
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/118/AWA/118_AWA_OT_4351_40_Abraxane_rak_trzustki_2015.10.23.pdf
- Szczekliki 2018 A. Szczekliki, Interna Szczekliki 2018
- SRP 139/2015 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/118/SRP/U_34_346_151102_stanowisko_139_Abraxane_w_ref.pdf
- RPA 86/2015 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/118/REK/RP_86_2015_Abraxane.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 27.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search: (((((((("Albumin-Bound Paclitaxel"[Mesh]) OR (130-nm albumin-bound paclitaxel[Supplementary Concept])) OR (nab-paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Albumin Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Protein Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Abraxane[Title/Abstract])) AND (((("Adenocarcinoma"[Mesh]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (Adenocarcinoma[Title/Abstract])) AND ((Pancreatic[Title/Abstract]) OR (pancreas[Title/Abstract])) AND (((pretreated) OR (Second-line) OR (second line)))	99
#5	Search: ((pretreated) OR (Second-line) OR (second line))	342 107
#4	Search: (((((((("Albumin-Bound Paclitaxel"[Mesh]) OR (130-nm albumin-bound paclitaxel[Supplementary Concept])) OR (nab-paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Albumin Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Protein Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Abraxane[Title/Abstract])) AND (((("Adenocarcinoma"[Mesh]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (Adenocarcinoma[Title/Abstract])) AND ((Pancreatic[Title/Abstract]) OR (pancreas[Title/Abstract]))	731
#3	Search: (Pancreatic[Title/Abstract]) OR (pancreas[Title/Abstract])	248 481
#2	Search: (((("Adenocarcinoma"[Mesh]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (Adenocarcinoma[Title/Abstract])	2 389 677
#1	Search: (((((((("Albumin-Bound Paclitaxel"[Mesh]) OR (130-nm albumin-bound paclitaxel[Supplementary Concept])) OR (nab-paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Albumin Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Protein Bound Paclitaxel[Title/Abstract])) OR (Abraxane[Title/Abstract]))	1 784