



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
produktu leczniczego **Abraxane**
(paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego
kompleksu z albuminą)

**w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego
rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-40/2015

Data ukończenia: 23 październik 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe Limited

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
CA19-9	ang. <i>carbohydrate antigen 19-9</i> – marker nowotworowy często wykrywany u pacjentów z rakiem trzustki
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CT	ang. <i>computer tomography</i> – tomografia komputerowa
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EFTA	ang. <i>European Free Trade Association</i> – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOLFIRINOX	Schemat wielolekowy oksaliplatyna+irinotekan+folian wapniowy+fluorouracyl
G	gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPS	ang. <i>Karnofsky Performance Status</i> – stan sprawności wg Karnofskiego o punktacji od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan normalny, 100 – zgon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)

MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLR	ang. <i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i> – współczynnik neutrofilii do limfocytów
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
nP	nab-paklitaksel/paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	ang. <i>progressive disease</i> – stan progresji
PFD	ang. <i>progression-free disease</i> – choroba bez progresji
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
Skala ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności ogólnej chorego od 0 do 5, gdzie oznacza stan prawidłowy, 5 - zgon
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNM	ang. <i>Tumor Node Metastasis</i> – klasyfikacja nowotworów złośliwych
TOT	ang. <i>time of treatment</i> – czas leczenia
UCZ	urzędowa cena zbytu

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.1.3. Inne	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	32
4.3.	Komentarz Agencji	33
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	34
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	44
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	57
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	58
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	59
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	62
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	62
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	62
12.	Kluczowe informacje i wnioski	63
13.	Źródła.....	66
14.	Załączniki.....	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 20.08.2015
PLR.4600.1731.2015.4.KB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Abraxane (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą), proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka, 100mg, kod EAN: 5909990930265
 - Wnioskowane wskazanie: w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego, uzupełnienia
-

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe Limited

1 Longwalk Road

Stockley Park

Uxbridge

UB11 1DB

Wielka Brytania

Wnioskodawca

j.w., reprezentowany przez osobę upoważnioną

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Abraxane, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml – 1 fiolka, 100mg – kod EAN: 5909990930265
Kod ATC	L01CD01 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany)
Substancja czynna	paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą
Wnioskowane wskazanie	w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych
Dawkowanie	125 mg/m ² pow. ciała podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu
Droga podania	wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Poza tym, paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.</p> <p>Produkt Abraxane zawiera nanocząsteczki wielkości około 130 nm zbudowane z albuminy surowicy ludzkiej i paklitakselu, w których paklitaksel występuje w postaci niekryształicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów albuminy z paklitakselem wielkości 10 nm. Albumina jest znanym czynnikiem ułatwiającym śródbłonkową, kaweolarną transcytozę składników osocza. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że obecność albuminy w produkcie Abraxane usprawnia transport paklitakselu przez komórki śródbłonki. Podejrzewa się, że usprawniony kaweolarny transport przez błony komórkowe odbywa się za pośrednictwem receptora albuminy gp-60 oraz, że w okolicy guza następuje zwiększone gromadzenie się paklitakselu dzięki białku SPARC (ang. <i>Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine</i>), które wiąże się z albuminą.</p>

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu jest również inne opakowanie tego leku: Abraxane, proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml – 1 fiolka, 250mg.

Abraxane we wnioskowanym wskazaniu został również dopuszczony do obrotu na terenie USA dnia 09.06.2013 (w wielkości opakowania 100mg na fiolkę).

Źródło: ChPL Abraxane, Labelling Abraxane

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	11.01.2008 – data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, 20.12.2013 – data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu, procedura rejestracyjna - centralna
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>1. Monoterapia produktem leczniczym Abraxane jest wskazana 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.</p> <p>2. Produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.</p> <p>3. Produkt leczniczy Abraxane w skojarzeniu z karboplatiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	standardowe

Źródło: ChPL Abraxane, Rejestr KE

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Zlecenie MZ	Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Podanie nab-paklitakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25, C25.0, C25.8, C25.9 w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2014 z dnia 28.07.2014 r.	<p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nab-paklitakselu (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25 (nowotwór złośliwy trzustki), C25.0 (głowa trzustki), C25.8 (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 (trzustka, umiejscowienie nieokreślone) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Wyniki badania klinicznego III fazy wskazują, że w leczeniu chorych na rozszianego raka gruczolowego trzustki nab-paclitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną wykazuje nieznacznie większą skuteczność w porównaniu samodzielną chemioterapią gemcytabiną (...)”</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 180/2014 z dnia 28.07.2014 r.	<p>„Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25 (nowotwory złośliwe trzustki), C25.0 (nowotwór złośliwy trzustki – głowa trzustki), C25.8 (nowotwór złośliwy trzustki – zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 (nowotwór złośliwy trzustki – nieokreślone)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„(...) wyniki badania klinicznego III fazy Hoff 2013 wskazują na nieznacznie większą skuteczność schematu nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z monoterapią gemcytabiną w leczeniu chorych na raka gruczolowego trzustki. Miarą tego jest wydłużenie mediany czasu przeżycia o 1,8 miesiąca i wymierna redukcja ryzyka zgonu (RR=0.72). Stosunkowo niewielki zysk kliniczny i wysoki koszt leczenia nab-paklitakselem sprawia jednak, że według analiz farmakoekonomicznych inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów dla tej terapii znacząco przekracza ustawowy próg efektywności dla technologii medycznych w Polsce”</p>

Źródło: SRP nr 230/2014, Rek nr 180/2014

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy

Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa w ramach katalogu B
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Zgodnie z tytułem programu lekowego, kwalifikowani do niego będą pacjenci z zaawansowanym rakiem trzustki zakwalifikowanym do następujących kodów ICD-10: C.25.0, C.25.1, C.25.2, C.25.3, C.25.5, C.25.6, C.25.7, C.25.8, C.25.9. Ponadto, „do leczenia pierwszej linii nanocząsteczkowym kompleksem paklitakselu z albuminą w skojarzeniu z gemcytabiną kwalifikowani są pacjenci spełniający wszystkie niżej wymienione kryteria: 1) rozpoznanie przerzutowego gruczolaka trzustki; 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) wcześniejsze niestosowanie chemioterapii o paliatywnym założeniu (leczenie w sytuacji uogólnienia choroby); 4) brak możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX; 5) obecność zmian możliwych do zmierzenia; 6) prawidłowość wskaźników czynności wątroby i nerek: - stężenie bilirubiny mniejsze lub równe górnej granicy wartości prawidłowych, - stężenie kreatyniny mniejsze lub równe górnej granicy wartości prawidłowych; 7) wartość stężenia hemoglobiny większa niż 10 g/dl ¹⁰⁰ ”
Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu lekowego	„(...) wystąpienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: 1) liczba neutrofilii mniejsza niż 1500 w mm ³ lub liczba płytek krwi mniejsza niż 100 000 w mm ³ ; 2) ciąża; 3) laktacja.”
Określenie czasu leczenia w programie	„Leczenie w programie trwa do czasu wystąpienia kryteriów zakończenia udziału w programie. Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w ChPL.”
Kryteria zakończenia udziału w programie	„Z programu wyłączeni są pacjenci w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) progresja choroby; 2) brak obiektywnej odpowiedzi zmian mierzalnych ustalonej według kryteriów RECIST na podstawie wyników badań obrazowych po zastosowaniu dwóch cykli leczenia; 3) brak zadawalającej tolerancji leczenia (obecność niepożądanych działań w stopniach 3. lub 4.) ustalona na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych po zastosowaniu każdego cyklu leczenia; 4) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.”

* nie jest jasne, dlaczego w tytule przedmiotowego programu znajdują się podkody C.25.5 oraz C.25.6 – brak jest ich w polskiej klasyfikacji ICD-10 oraz tej wg WHO

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją wobec aktualnej ustawy o refundacji – utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego) przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto, kwalifikacja do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie) – została omówiona w rozdziale 6. Ocena analizy wpływu na budżet.

Zauważyć należy, że proponowany program lekowy zawęża populację docelową w stosunku do zapisów wniosku refundacyjnego oraz ChPL Abraxane poprzez wskazanie konkretnych kryteriów kwalifikacji. Szczegółowe informacje na ten temat oraz to, jak odnosi się do tego Wnioskodawca, znajdują się poniżej, w poszczególnych częściach AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Gruczolakorak trzustki (łac. *adenocarcinoma pancreatis*) 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. (ESMO 2015, Szczeklik 2015)

Klasyfikacja

Tabela poniżej przedstawia kody klasyfikacji ICD-10, do których mogą być kwalifikowani pacjenci z gruczolakorakiem trzustki.

Tabela 6. Kody klasyfikacji ICD-10, do której mogą być kwalifikowani pacjenci z gruczolakorakiem trzustki (Rejestr CSIOZ, ICD-10 WHO)

ICD-10	Rozpoznanie
C25	Nowotwór złośliwy trzustki
C25.0	Głowa trzustki
C25.1	Trzon trzustki
C25.2	Ogon trzustki
C25.3	Przewód trzustkowy
C25.7	Inna część trzustki
C25.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie trzustki
C25.9	Trzustka, umiejscowienie nieokreślone

Klasyfikacja TNM oraz stopnia zaawansowania raka trzustki, w tym gruczolaka trzustki, wg Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (fr. *Union Internationale Contre le Cancer*, UICC) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Klasyfikacja TNM raka trzustki, w tym gruczolakoraka trzustki (PTOK 2014, ESMO 2015)

Cecha	Definicje
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny
T1	Guz ograniczony do trzustki o średnicy ≤2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki o średnicy >2 cm
T3	Guz przekraczający granice trzustki, ale bez naciekania pnia trzewnego i tętnicy krezkowej górnej
T4	Guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krezkową górną
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych*
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do węzłów chłonnych

M	Przerzuty odległe narządów
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

* do regionalnych węzłów chłonnych zalicza się następujące grupy w zależności od lokalizacji guza: górne – powyżej głowy i trzonu trzustki; dolne – poniżej głowy i trzonu trzustki; przednie – trzustkowo-dwunastnicze przednie, odźwiernikowe (tyko dla raka głowy trzustki) i kręzkiowe bliższe; tylne – trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego i kręzkiowe bliższe; śledzionowe – wnęki śledziony i ogona trzustki (tyko dla raka trzonu i ogona trzustki); trzewne – w sąsiedztwie pnia trzewnego (tylko dla raka głowy trzustki)

Tabela 8. Klasyfikacja zaawansowania raka trzustki według UICC (PTOK 2014)

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	każde N	M0
IV	każde T	każde N	M1

W praktyce stosowany jest podział na stadium: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III), rozsiewu (stopień IV). (PTOK 2014)

Epidemiologia

Gruzołakoraki trzustki stanowią 95% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce. (ESMO 2015)

Zapadalność na raka trzustki wyniosła w Polsce w 2012 roku 6,2/100 000 u mężczyzn i 4,2/100 000 u kobiet. Zapadalność ta zwiększa się wraz z wiekiem – rak ten jest rzadko rozpoznawany do 30 rż., najczęściej (>80% przypadków) występuje po 50 rż. Na świecie stanowi 2,1% wykrywanych corocznie nowotworów i zajmuje 5. lub 6. miejsce wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych. (Szczeklik 2015)

Leczenie

Przed rozpoczęciem terapii konieczna jest ocena stopnia sprawności chorego, wydolności szpiku kostnego, wątroby i nerek oraz oznaczenie CA19-9. Podwyższone stężenie CA19-9 występuje u 75–85% chorych na raka trzustki, lecz także w nienowotworowych chorobach wątroby, trzustki i dróg żółciowych — miano przekraczające 100 j./ml ze znacznym prawdopodobieństwem wskazuje na obecność nowotworu. Jeśli jest planowane leczenie operacyjne, oznaczenie CA19-9 może uzupełniać ocenę resekcyjności w badaniach obrazowych. Niskie stężenie CA19-9 (< 100 j./ml) świadczy o niewielkim prawdopodobieństwie rozsiewu, wysokie miano (> 300 j./ml) może wskazywać na stadium nieoperacyjne. Zawsze konieczne jest ustalenie rozpoznania w badaniu mikroskopowym (cytologicznym lub histologicznym). (PTOK 2014)

W przypadkach zaawansowanego raka trzustki leczenie ma charakter zazwyczaj paliatywny. U chorych bez przerzutów odległych, przy dobrym stanie ogólnym, stosuje się chemioterapię (rzadziej połączoną z radioterapią). Jakkolwiek, w ciągu kilku miesięcy od zakończenia leczenia obserwuje się progresję miejscową lub przerzuty odległe. W przypadku stwierdzenia **przerzutów odległych**, gdy stan sprawności chorego jest odpowiednio dobry, stosuje się chemioterapię opartą najczęściej na gemcytabinie (tj. w monoterapii lub terapii skojarzonej w tzw. dubletach) lub chemioterapię wielolekową wg schematu FOLFIRINOX, aczkolwiek tą ostatnią tylko u pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG. Bardzo często konieczne jest również leczenie przeciwbólowe, przeciwdepresyjne i psychoterapia. W przebiegu choroby często pojawia się uczucie wyczerpania. Oprócz bólu, osłabienia i wyniszczenia pojawiają się też powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. (Szczeklik 2015)

Wg wytycznych PTOK 2014, **zasadniczym celem paliatywnego leczenia raka trzustki jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego**, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej radioterapii. U chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolyzy splotu trzewnego.

Szczegóły odnośnie obecnie zalecanego leczenia przerzutowego gruczolaka trzustki przedstawione są w rozdziale 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne niniejszej analizy.

Rokowanie

W odniesieniu do chorych z chorobą przerzutową, **średni czas przeżycia wynosi 3-6 miesięcy, a długotrwałe przeżycie praktycznie się nie zdarza.** (Szczeklik 2015)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi otrzymanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia (pismo nr DAiS.036.23.2015 W.28834.JS z dnia 07.10.2015) rocznie na nowotwory złośliwe trzustki, które są kwalifikowane do podkodów C.25.0, C.25.1, C.25.2, C.25.3, C.25.7, C.25.8, C.25.9 leczy się 6 800 i 7 113 osób (dane dla pełnych lat 2013 i 2014). Na podstawie uzyskanych danych nie da się jednak wywnioskować, ilu rocznie leczy się pacjentów ze wskazaniem ocenianym w niniejszej analizie – przerzutowy gruczolak trzustki w pierwszej linii leczenia.

Ekspert kliniczny – Prof. Maciej Krzakowski, konsultant krajowy ds. onkologii klinicznej – wskazuje, że roczna liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, to około 1000 osób.¹

Dokładne szacowania populacji docelowej wraz z ich ograniczeniami przedstawia rozdział 6. Ocena analizy wpływu na budżet.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych przeprowadzono na stronach internetowych następujących organizacji działających w ochronie zdrowia:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polska Unia Onkologii (PUO)
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

oraz w trakcie przeszukiwania weryfikacyjnego w bazach danych (rozdział 4.1.2. Ocena strategii Wyszukiwania) i kontrolnie w wyszukiwarce Google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.10.2015 dla stron internetowych w/w towarzystw, 20.10.2015 dla wyszukiwania weryfikacyjnego w bazach danych i 22.10.2015 dla wyszukiwarki Google. Skupiono się na tych informacjach przedstawionych w wytycznych, które odnoszą się do leczenia pierwszoliniowego pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w stadium przerzutów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ Wypowiedź Prof. Macieja Krzakowskiego: „Okolo 1000 chorych rocznie (rozpoznanie raka trzustki – okolo 3500 chorych rocznie, przeżycie roczne od chwili rozpoznania – okolo 20% chorych, dodatkowe czynniki kliniczne – ograniczenie populacji chorych z możliwością stosowania chemioterapii).”

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014 (Polska)	Do niedawna za standard uznawano monoterapię gemcytabiną . W badaniach III fazy nie wykazano, aby dodanie pochodnej platyny, irynotekanu lub fluoropirymidyny do gemcytabiny znacząco wpływało na czas przeżycia. Wyniki metaanalizy wskazują na możliwą przewagę skojarzenia gemcytabiny z kapecytabiną lub pochodną platyny wobec samej gemcytabiny u chorych w dobrym stanie sprawności. Erlotyn b dodany do gemcytabiny w pierwszej linii leczenia istotnie zwiększa jego toksyczność i nieznacznie wydłuża czas przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia. Ponieważ gemcytabina metabolizowana jest w wątrobie, gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 raza górną granicę normy pomimo protezowania dróg żółciowych, możliwą opcją leczenia jest chemioterapia z użyciem fluoropirymidyny z oksaliplatiną (np. FOLFOX). U chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (0 lub 1) można rozważyć stosowanie chemioterapii wielolekowej schematem FOLFIRINOX. Innym schematem wielolekowym jest skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitaksemem . W każdym przypadku należy prowadzić bardzo staranne leczenie objawowe.
ESMO 2015 (Europa)	<p>Leczenie choroby zaawansowanej/przerzutowej</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obowiązkowe jest kontrolowanie bólu, często konieczne jest wsparcie ze strony specjalisty zajmującego się leczeniem przeciwbólowym. 2) u pacjentów ze stanem sprawności 3 / 4, z istotnymi czynnikami ryzyka oraz bardzo krótkim oczekiwanym przeżyciu rozważane może być jedynie leczenie symptomatyczne. Dla takich pacjentów nie może być nawet opcją leczenie gemcytabiną. 3) U ściśle wyselekcjonowanych pacjentów ze stanem sprawności ECOG równym 2 z powodu dużej masy nowotworu, jako dająca szansę na uzyskanie odpowiedzi rozważona może być gemcytabiną w połączeniu z nab-paklitaksemem [II, B]. 4) U pacjentów ze stanem sprawności 2 i/lub poziomem bilirubiny przekraczającej 1,5 raza górną granicę normy można rozważyć monoterapię gemcytabiną [I, A]. 5) Jeśli stan sprawności pacjenta wynosi 0 lub 1 i poziom bilirubiny nie przekracza 1,5 raza górnej granicy normy, należy rozważyć dwie terapie skojarzone – FOLFIRINOX lub połączenie gemcytabiny z nab-paklitaksemem [I,A].* <p>Efektywność leczenia powinna być oceniana co dwa miesiące z odpowiednim, wcześniejszym skanem TK. Leczenie należy przerwać, jeśli zaobserwowana została progresja zgodnie z kryteriami RECIST.</p>
NCCN 2015 (USA)	<p>Leczenie choroby przerzutowej – pierwsza linia leczenia</p> <p>Akceptowalne chemioterapie skojarzone u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-1, dobra kontrola bólu, protezowanie dróg żółciowych i odpowiednie odżywienie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - schemat FOLFIRINOX (kat. 1, preferowany) - gemcytabina+nab-paklitaksel (kat. 1, preferowany) - gemcytabina+erlotyn b (kat. 1, mimo istotnego przedłużenia przeżycia, rzeczywista korzyść jest niewielka, co sugeruje, że korzyści z tej terapii może odnieść niewielka grupa chorych) - gemcytabina+kapacytabina (kat. 2A) - gemcytabina+cisplatiną (szczególnie u pacjentów z możliwie dziedzicznymi nowotworami) (kat. 2A) - ustalone dawki gemcytabiny, docetakselu i kapacytabiny (schemat GTX) (kat. 2B) - fluoropirydyna+oksaliplatiną (kat. 2B) (tj. FOLFOX lub CapeOx) <p>Akceptowalne chemioterapie w monoterapii u pacjentów w złym stanie ogólnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gemcytabina w dawce 1000mg/m² przez 30min, co tydzień przez 3 tygodnie co 28 dni (kat. 1) - ustalone dawki gemcytabiny (10mg/m²/min) mogą zastąpić standardowy wlew gemcytabiny przez 30 minut (kat. 2B) - kapacytabina lub wlew ciągły 5-FU(kat. 2B) - opieka paliatywna i najlepsza podtrzymująca (kat. 2A)**

* poziom dowodów – dowody pochodzą z: I –min. 1 RCT o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych RCT bez heterogenności, II – małych RCT lub dużych RCT z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliz takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; stopień dowodów: A – silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, silnie rekomendowany, B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowany

** poziom dowodów – kategoria 1 – w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, kategoria 2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, 2B – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa

Ostatecznie zidentyfikowano 3 wytyczne praktyki klinicznej – polską PTOK 2014, europejską ESMO 2015 oraz amerykańską NCCN 2015. Wszystkie wskazują na możliwość zastosowania połączenia nab-paklitakselu z gemcytabiną u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki, o ile ich stan sprawności nie jest zły (ECOG 0-1, maksymalnie 2). Jako potencjalne komparatory wytyczne wskazują przede wszystkim monoterapię gemcytabiną. Innymi opcjami do rozważenia mogą być skojarzenia gemcytabiny z kapacytabiną, pochodnymi platyny, erlotynibem, a także schematy fluoropirydyna+oksaliplatiną oraz FOLFIRINOX.

Wytyczne wskazują jednocześnie, że w leczeniu raka trzustki bardzo istotne jest właściwe kontrolowanie bólu.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Maciej Krzakowski, KK ds. onkologii klinicznej*
Interwencje stosowane obecnie	<p>W leczeniu zaawansowanego raka trzustki obecnie najczęściej stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRINOX chemioterapia jednolekowa gemcytabiną; chemioterapia jednolekowa fluorouracylem. <p>Stosowanie schematów jednolekowych jest obecnie postępowaniem suboptymalnym”</p>
Interwencje, które mogą zostać zastąpione przez interwencję wnioskowaną	„Chemioterapia z udziałem nab-paklitakselu i gemcytabiny zastąpi monoterapię gemcytabiną oraz część sytuacji, w których stosowany jest schemat FOLFIRINOX.”
Interwencje najtańsze	„Najniższy – spośród metod stosowanych w zaawansowanym raku trzustki – koszt ma obecnie monoterapia gemcytabiną.”
Interwencje najskuteczniejsze	„W leczeniu chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki skuteczne są oba – wymienione wcześniej – schematy (FOLFIRINOX oraz nab-paklitaksel z gemcytabiną), przy czym stosowanie pierwszego z wymienionych schematów jest możliwe u chorych w lepszym stanie ogólnej sprawności.”
Interwencje rekomendowane w wytycznych klinicznych	„Opracowanie <i>ZALECENIA POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO W NOWOTWORACH ZŁOŚLIWYCH</i> wskazują, że oba schematy chemioterapii (FOLFIRINOX oraz nab-paklitaksel z gemcytabiną) mogą być stosowane u chorych na gruczolowego raka trzustki w stadium uogólnienia w zależności od ogólnego stanu chorych.”

* analizując wypowiedź prof. Krzakowskiego należy mieć na uwadze, że schemat FOLFIRINOX, zgodnie z projektem programu lekowego, nie będzie zastępowany przez skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną/ nie jest dla tego skojarzenia komparatorem, ponieważ zapisy kryteriów kwalifikacji pacjentów do tego programu wymagają, aby pacjenci włączani nie mieli możliwości zastosowania chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2015.42), obecnie finansowane ze środków publicznych w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu C25 i podkodów C.25.0, C.25.1, C.25.2, C.25.3, C.25.7, C.25.8, C.25.9 w Polsce są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, mitomycyna, okreotyd, oksaliplatyna, winblastyna, winkrystyna i winolerbina. Wszystkie te substancje finansowane są w ramach Katalogu chemioterapii. Szczegółowe dane przedstawia tabela w Załączniku nr 1.

Z danych uzyskanych od NFZ (pismo nr DAiS.036.23.2015 W.28834.JS z dnia 07.10.2015) wynika, że w 2013 i 2014 roku na nowotwory złośliwe trzustki kwalifikowane do podkodów C.25.0, C.25.1, C.25.2, C.25.3, C.25.7, C.25.8, C.25.9 lekami chemioterapeutycznymi leczyło się 417 i 421 osób, z czego 365 i 357 dostawało gemcytabinę, odpowiednio. Na podstawie uzyskanych danych nie da się jednak wywnioskować, ilu rocznie leczyło się pacjentów ze wskazaniem ocenianym w niniejszej analizie – przerzutowy gruczolakorak trzustki w pierwszej linii leczenia i ilu z nich dostawało gemcytabinę w monoterapii.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
monoterapia gemcytabiną	„Według wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku w leczeniu raka trzustki w ramach chemioterapii można stosować:	Wybór zasadny – wobec treści

	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabinę; • fluorouracyl z folinianem wapniowym; • gemcytabinę z erlotynibem; • schemat FOLFIRINOX; • nab-paklitaksel z gemcytabiną (...) <p>Według międzynarodowych wytycznych NCCN z 2014 roku akceptowalnymi schematami chemioterapii skojarzonej u chorych z przerzutowym rakiem trzustki i dobrym stanem sprawności, poza leczeniem skojarzonym gemcytabiną i nab-paklitakselem, są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX; • gemcytabina + erlotyn b; • inne leczenie skojarzone zawierające gemcytabinę; • gemcytabina w monoterapii; • kapecytabina lub 5-fluorouracyl; • fluoropirymidyna + oksaliplatyna. <p>Obecnie spośród wymienionych leków w Polsce w analizowanym wskazaniu obok gemcytabiny refundowane są: cisplatyna, fluorouracyl, irynotekan i oksaliplatyna. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (...)</p> <p style="text-align: center;">(…)</p> <p>Ze względu na częściowy brak refundacji (brak refundacji dla kapecytabiny i erlotyn bu w analizowanym wskazaniu) i ograniczone stosowanie chemioterapii skojarzonej zawierającej gemcytabinę, można przyjąć, że nie będzie ona stanowić alternatywy dla nab-paklitakselu. Tym samym, oceniana interwencja nie będzie zastępować leczenia skojarzonego opartego o gemcytabinę, a więc leczenie skojarzone (tzw. „duplety”) nie stanowią komparatora dla nab-paklitakselu. Według wytycznych ESMO/ESDO z 2012 roku gemcytabina stanowi standardowe postępowanie w ramach chemioterapii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki Według wytycznych ESMO/ESDO z 2012 roku gemcytabina stanowi standardowe postępowanie w ramach chemioterapii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych zawartą w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. i Rekomendacji nr 32/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, gemcytabina w monoterapii jest obecnie powszechnie stosowaną, najtańszą metodą leczenia zaawansowanego raka gruczołowego trzustki.”</p>	<p>wytycznych praktyki klinicznej, wypowiedzi eksperta, założeń programu lekowego oraz sytuacji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej jednostki chorobowej w Polsce</p>
--	---	---

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z AKL Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy Wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy wraz z uwagami analityka Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki wcześniej nieleczeni chemioterapią	-	Zauważyć należy, że populacja, która ma być objęta proponowanym programem lekowym, jest zawężona w stosunku do tej wskazanej przez Wnioskodawcę w kryteriach włączenia (tj. zawężona do pacjentów, którzy nie mogą przyjmować chemioterapii wg schematu FOLFIRINOX), Patrz również – zapisy rozdziału 4.1.3.2. niniejszej analizy
Interwencja	Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną	-	brak
Komparatory	Gemcytabina w monoterapii	-	brak
Punkty końcowe	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) • odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg RECIST 1.0. (ocena niezależna i ocena badacza) • odsetek chorych z kontrolowaną chorobą • czas od utraty kontroli choroby • odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9 o co najmniej 20% i 90% ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu • poszczególne zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 	badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,	Kryteria włączenia nie obejmowały punktów końcowych dotyczących jakości życia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją; 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków oraz opinie ekspertów 	brak

	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków, w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE lub the Cochrane Library), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo nab-paklitakselu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami. 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji 	
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	<ul style="list-style-type: none"> brak publikacji pełnotekstowej (do analizy głównej dodatkowo włączono abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki badań randomizowanych) 	brak

Wg Wnioskodawcy „dodatkowo, w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego, dla nab-paklitakselu włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IVA-C klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, AOTMiT) oraz abstrakty konferencyjne dotyczące badań randomizowanych włączonych do analizy.”

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Embase, Medline, The Cochrane Library oraz The Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę odcięcia wskazano 10.06.2015 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analityk Agencji (AgB) przeprowadził wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i interwencji (w odniesieniu do bazy Embase wyszukiwanie ograniczono do publikacji opublikowanych od początku 2015 roku). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.10.2015.

W wyniku wyszukiwań własnych analityk Agencji nie odnalazł dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował i włączył do analizy klinicznej jedno randomizowane badanie kliniczne MPACT. Badanie to było badaniem rejestracyjnym na terenie Unii Europejskiej oraz USA. (EPAR Abraxane, Labelling Abraxane). Dodatkowo wnioskodawca zidentyfikował, poza predefiniowanymi kryteriami włączenia do swojego przeglądu systematycznego, dwa małe populacyjnie badania Hoff 2011 (n=67) oraz Zhang 2013 (n=21), w których w każdym z ramion podawano nP+G. Były to zatem typowe badania nad określeniem maksymalnej tolerowalnej dawki nP w połączeniu z G i mające jako dodatkowy cel określić wstępny profil bezpieczeństwa tego skojarzenia. W związku z tym wyniki z tych badań nie zostały przedstawione w niniejszej analizie, jedynie w części dotyczącej bezpieczeństwa skomentowane zostało, na ile dane na temat zdarzeń niepożądanych z nich pochodzące są zbieżne z analogicznymi danymi z badania MPACT.

Wnioskodawca przedstawił także dodatkowe dane z doniesień i abstraktów konferencyjnych, które nie zostały omówione w niniejszej analizie ze względu na ich niską wiarygodność. Ponadto, Wnioskodawca zidentyfikował i opisał opracowanie wtórne Reni 2014 oceniające przeżycie całkowite skorygowane o

jakość w oparciu dane z badania MPACT, jakkolwiek ze względu na fakt, że jest to publikacja dotycząca bardziej rozważań pod kątem ekonomicznym, również nie została przedstawiona poniżej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badania MPACT włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MPACT</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Celgene</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, niezaślepienie, dwuramienne badanie kliniczne z randomizacją typu <i>superiority</i>, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej nab-paklitaksel+gemcytabina (nP+G) z monoterapią gemcytabiną (G) u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami wcześniej nieleczonych chemioterapią</p> <p>Stosowana dawka nP wynosiła 125 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu, jednoczesna dawka G – 1000 mg/m² pc. podawana w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu w grupie nP+G. W grupie G lek podawano raz w tygodniu przez 7 z 8 tygodni (1 cykl), a następnie w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu (2 cykl i kolejne).</p> <p>Leczenie kontynuowano do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Randomizacja miała miejsce między majem 2009 a kwietniem 2012 roku. Obserwacja pacjentów trwała do początku maja 2013 roku.</p> <p>Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Ameryka Północna vs inny), wejściowy KPS (70-80 vs 90-100) i obecność przerzutów w wątrobie (tak vs nie)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa nP+G: 431 Grupa G: 430</p> <p><u>Ostatecznie leczenie otrzymało:</u></p> <p>Grupa nP+G: 420 Grupa G: 403</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18, histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego gruczolakoraka trzustki z przerzutami zgodnie z kryteriami RECIST v1.0, przerzuty rozpoznane do 6 tyg. przed randomizacją (w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym), chorzy nieleczeni wcześniej chemioterapią,* parametry hematologiczne: Hb≥ 9 g/dl; płytki≥ 100 tys. mm³; neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, AST,ALT (SGPT) $\leq 2,5$ x górny limit normy w przypadkach przerzutów do wątroby ≤ 5 górny limit normy, ≥ 70 pkt. w skali sprawności Karnofsky'ego†; bez żółtaczki, wodobrzusza, zaburzeń ze strony układu moczowego, układu krzepnięcia krwi, bez leków przeciwbólowych, <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> choroba miejscowo zaawansowana, nowotwór wysp trzustkowych, stosowanie gemcytabiny lub innych chemioterapeutyków w dawkach leczniczych w ramach leczenia adjuwantowego, przerzuty do mózgu, w wyłączeniu chorych wcześniej leczonych z powodu przerzutów do mózgu i dobrze kontrolowanych (bez obrzęku, bez sterydów), choroba nowotworowa, z wyłączeniem raka <i>in situ</i>, raka kolczystokomórkowego skóry i podstawnokomórkowego skóry, aktywne zakażenie, pogorszenie stanu ≥ 10 pkt. w skali sprawności Karnofsky'ego w okresie od wizyt kwalifikacyjnej do 72 godz. przed randomizacją. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.0 w niezależnej ocenie radiologicznej (w/w punkty końcowe oceniane były również przez badaczy). <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z kontrolą chorobą, czas do niepowodzenia leczenia, odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9 o co najmniej 20% i 90%, zdarzenia niepożądane. <p>Odpowiedź na leczenie oceniana była za pomocą CT lub MR co 8 tygodni zgodnie z kryteriami RECIST 1.0. Oceniający w ramach niezależnej oceny radiologicznej byli zaślepieni co do przydziału do grupy.</p> <p>Pomiary poziom antygenu 19-9 (CA19-9) przeprowadzono na początku badania, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Pacjenci uczestniczyli w badaniu do progresji lub zgonu lub wycofania zgody na dalsze leczenie, a monitorowani do śmierci lub zamknięcia badania.</p>

* dopuszczono stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny jako leczenie adjuwantowe w ramach chemioradioterapii, w skojarzeniu z radioterapią co najmniej 6 m-cy przed randomizacją.

Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniu były następujące:

- OS – ang. Overall Survival, przeżycie całkowite – czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek powodu. Pacjenci, którzy nie umarli, byli cenzorowani w dniu, w którym po raz

ostatni wiedziano, że żyją. Cenzorowano również pacjentów, których utracono z obserwacji (ang. lost to follow-up). Przeżycie było szacowane z zastosowaniem krzywej Kaplan-Meier.

- PFS – ang. Progression Free Survival, czas bez progresji choroby – czas od randomizacji do progresji lub śmierci z jakiegokolwiek powodu, cokolwiek było pierwsze. Pacjenci, którzy nie wykazali progresji lub którzy nie zmarli, byli cenzorowani w dniu ostatniego pomiaru wielkości nowotworu. Jeśli pacjent rozpoczął nową terapię przeciwnowotworową przed udokumentowaną progresją lub śmiercią, był cenzorowany w dniu ostatniego pomiaru wielkości nowotworu, który wykazał brak progresji przed przystąpieniem do nowego leczenia. Pacjenci z brakującymi dwoma lub więcej następującymi po sobie ocenami wielkości nowotworu przed wizytą dokumentującą progresję choroby byli cenzorowani w dniu ostatniej oceny wielkości nowotworu, która wykazała brak progresji. PFS był szacowany z zastosowaniem krzywej Kaplan-Meier.
- ORR – ang. Objective tumor Response Rate, obiektywna odpowiedź na leczenie – procent pacjentów, którzy wykazali potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (CR – ang. Complete Response, lub PR – ang. Partial Response, odpowiednio) w niezależnej zaślepionej ocenie radiologicznej zgodnie z kryteriami RECIST 1.0. Zgodnie z w/w kryteriami, CR definiowane było jako całkowite zniknięcie wszystkich znanych zmian nowotworowych i brak nowych zmian oraz objawów choroby przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji odpowiedzi. PR był z kolei definiowany jako przynajmniej 30% spadek sumy najdłuższych średnic docelowych zmian nowotworowych i brak progresji w zmianach niedocelowych w oparciu o potwierdzoną odpowiedź w ocenie badaczy w odniesieniu do najlepszej odpowiedzi na leczenie w czasie badania.
- TTF – ang. Time to Treatment Failure – czas do niepowodzenia leczenia – czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia definiowanego jako progresja choroby, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej (włączając radioterapie paliatywną lub zabieg chirurgiczny zmian nowotworowych) lub śmierci z jakiegokolwiek powodu, cokolwiek wystąpiło pierwsze. TTF był szacowany z zastosowaniem krzywej Kaplan-Meier.
- choroba kontrolowana – stabilna choroba przez ≥ 16 tyg., potwierdzona całkowita odpowiedź lub potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie

Definicje punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa ocenianych w badaniu były następujące:

- TEAE – ang. Treatment Emergent Adverse Event, zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie leczenia – jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w czasie lub po zastosowaniu leczenia w badaniu oraz w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu. Stopnie nasilenia zgodnie z kryteriami CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) były następujące: 1 – łagodne AE, 2 – umiarkowane AE, 3 – ostre AE, 4 – zagrażające życiu lub prowadzące do niepełnosprawności AE, 5 – śmierć w wyniku AE.
- Liczba pacjentów z redukcją dawki w czasie trwania leczenia.
- Liczba pacjentów z przerwaniem w podawaniu leku w czasie trwania leczenia.
- Liczba opóźnień w podaniu leku lub dawki nie podane w czasie trwania leczenia. Opóźnienia w podaniu leku nie dłuższe niż 21 dni pozwalały pacjentom na powrót do zdrowia, w przeciwnym wypadku pacjenci byli wycofywani z badania za wyjątkiem stwierdzenia neuropatii obwodowej.

W odniesieniu do skuteczności, przeprowadzono analizę ITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci: nP+G – 431, G – 430. W odniesieniu do bezpieczeństwa, przeprowadzono analizę TP – zrandomizowani pacjenci, którzy dostali min. 1 dawkę leku w badaniu: nP+G – 421, G – 402. 38 pacjentów nieleczonych w badaniu były to osoby, które wycofały zgodę na udział w nim po ujawnieniu wyników randomizacji. (Protokół MPACT, clinicaltrials.gov)

Ostatecznie, charakterystyka wejściowa pacjentów włączonych do badania nie różniła się znacząco między grupami. Podsumowując wejściowe cechy demograficzne populacji badania, mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata (zakres 27 – 88), przy czym większość – 58% – miało mniej niż 65 lat i większość – 58% – stanowili mężczyźni, 87% osób było rasy białej. W odniesieniu do choroby, u 16% chorych stan sprawności oceniono na 100 pkt w skali Karnofskiego, u 44% – na 90 pkt, u 32% – na 80 pkt, u 7% – na 70 pkt, zaś u <1% – na 60 pkt. Rak umiejscowiony w głowie trzustki występował u 43% chorych, trzonie – u 31%, a ogonie – u 25%, w pozostałych przypadkach (1%) miejsce występowania guza było nieznane. Przerzuty zlokalizowane w wątrobie miało 87% chorych, w płucach – 39%, w

otrzewnej – 3%. U 6% chorych włączonych do badania przerzuty nowotworowe występowały w jednym miejscu, u 47% – w dwóch, u 32% – w trzech. U pozostałych chorych (14%) stwierdzono większą niż 3 liczbę miejsc występowania przerzutów. 15% chorych miało prawidłowe stężenie CA19-9, u 32% stwierdzono stężenie wyższe o <59 razy górna granica normy, zaś u 52% – stężenie wyższe ≥ 59 razy górna granica normy, mediana stężenia CA19-9 wynosiła 2 470 U/ml. 3% chorych było wcześniej leczonych radioterapią, 4% – chemioterapią (w badaniu dopuszczone było stosowanie fluorouracylu lub gemcytabiny jako leczenie adjuwantowe w ramach chemioradioterapii co najmniej 6 m-cy przed randomizacją), u 7% przeprowadzono zabieg Wippla, natomiast u 17% protezowanie dróg żółciowych.

Dokładne zestawienie wejściowych danych demograficznych i klinicznych w podziale na grupy zawiera AKL Wnioskodawcy.

Mediana czasu trwania leczenia w grupie nP+G wyniosła 3,9 miesiąca, a w grupie G – 2,8 miesiąca. Ogólnie, ekspozycja pacjentów na leczenie w grupie nP+G była większa niż pacjentów w grupie G – szczegółowe dane na ten temat przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Ekspozycja pacjentów na leczenie w badaniu MPACT

	nP+G	G
Mediana trwania leczenia (m-ce) (zakres)	3,9 (0,1 – 21,9)	2,8 (0,1 – 21,5)
Otrzymywanie leczenia przez min. 6 m-cy (% pacjentów)	32	15
Redukcja dawki leku (% pacjentów)	41 dla nP, 47 dla G	33
Mediana względnej intensywności dawki (%)*	81 dla nP, 75 dla G	85
Mediana przyjętej skumulowanej dawki G	11 400 mg/m ²	9000 mg/m ²

* proporcja podanej dawki skumulowanej do planowanej dawki skumulowanej

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Badanie MPACT włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badania MPACT oceniono na 2 pkt (w skali Jadad – dop. autora). Umiarkowana ocena badania wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji oraz braku zaślepienia. Opis chorych, którzy nie ukończyli badania uznano za wystarczający. W celu zminimalizowania błędu związanego z brakiem zaślepienia, w badaniu MPACT odpowiedź na leczenie oraz progresję choroby oceniano przy pomocy zaślepionej centralnej oceny wyników badań. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) z 2007 roku dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, w przypadku oceny przeżycia całkowitego zaślepienie badanie nie jest niezbędne.”

„(...) Należy zaznaczyć, że większość badań klinicznych w onkologii nie może zostać przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby z uwagi na różnice pomiędzy wykonywanymi procedurami (różne schematy dawkowanie, różny sposób podania) oraz różnice w toksyczności ocenianych interwencji, które są oczywiste zarówno dla pracowników służby zdrowia, jak i dla pacjentów. Z tego powodu, ze względów praktycznych, w onkologii często przeprowadza się badania bez zaślepienia. W celu zminimalizowania błędu związanego z oceną chorych, w badaniu MPACT odpowiedź na leczenie oraz progresję choroby oceniano przy pomocy zaślepionej centralnej oceny wyników badań. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 roku dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych w przypadku oceny przeżycia całkowitego zaślepienie badanie nie jest niezbędne.”

„Ograniczeniem analizy jest jedno włączone badanie randomizowane (z najwyższego poziomu wiarygodności, poziom IIA klasyfikacji doniesień naukowych wg Agencji Oceny Technologii Medycznych) oceniające stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii. Brak innych badań z grupą kontrolną uniemożliwił przeprowadzenie metaanaliz.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Do podstawowych ograniczeń badania, jeśli chodzi o wiarygodność jego wyników, należy brak zaślepienia zarówno badaczy, jak i pacjentów. Autorzy AKL wskazują, że w odniesieniu do badań w

onkologii trudno o podwójne zaślepienie, jakkolwiek takie badania są prowadzone i nadal pozostają złotym standardem w ocenie efektywności klinicznej substancji leczniczych.²

Wnioskodawca wskazuje jako ograniczenie zidentyfikowanie tylko jednego RCT, zatem brak innych badań dotyczących ocenianej interwencji w ocenianej populacji chorych. Zdania tego nie podziela analityk Agencji – dostępność jednego badania na dany temat nie oznacza automatycznie, że dostarcza ograniczonych danych. W odniesieniu do badania MPACT zauważyć należy, że było to duże populacyjnie badanie (włączyło łącznie 861 chorych), przeprowadzone zostało w wielu krajach (11), w tym europejskich, i w wielu ośrodkach (151). Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, o czym świadczy równy rozkład cech demograficznych i klinicznych między grupami. Jak wynika z dostępnych źródeł, zastosowano prawidłowe analizy statystyczne, dane zbierano przez długi okres czasu – do momentu, aż znaczna większość pacjentów uczestniczących w badaniu zmarła, w odniesieniu do skuteczności przeprowadzono analizę ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani), a bezpieczeństwa – TP (pacjenci leczenia). W populacji leczonej brak było też pacjentów utraconych z obserwacji (ang. lost to follow-up).

W odniesieniu do możliwości przeprowadzenia pełnej interpretacji wyników badania uwagę zwraca **brak danych na temat jakości życia**, czego nie porusza właściwie Wnioskodawca – w badaniu MPACT nie zostały przeprowadzone odpowiednie pomiary z zastosowaniem odpowiednich skal czy kwestionariuszy. Zauważyć należy, że zarówno wytyczne praktyki klinicznej, jak i pozostała literatura niezmiennie donoszą o konieczności prowadzenia takiego leczenia pacjentów cierpiących na nowotwory złośliwe trzustki, aby ich jakość życia była jak najlepsza. Wynika to m.in. z często bardzo bolesnego przebiegu choroby, szczególnie w ostatnich jej etapach, kiedy jest znacznie zaawansowana i rozsiana, a taką postać raka trzustki mieli pacjenci włączeni do badania MPACT.

O jakości życia pacjentów w badaniu MPACT w jego aspekcie bólowym nie można też wnioskować pośrednio, np. oceniając w obu grupach zużycie środków przeciwbólowych czy liczbę przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych mających na celu zmniejszenie bólu (np. przerwanie splotów nerwowych) – takie pomiary nie były prowadzone.

Zauważyć również należy, że wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazują, że w sytuacji, gdy pacjenta chorego na raka trzustki nie można leczyć chirurgicznie, tym bardziej w przypadku stwierdzenia przerzutów odległych, jakiegokolwiek jego leczenie ma już raczej charakter paliatywny. A z definicji leczenie paliatywne ma przede wszystkim za zadanie poprawić lub przynajmniej utrzymać na wejściowym poziomie jakość życia chorego.

Brak pomiarów jakości życia w badaniu MPACT jest również jego ograniczeniem wg Prof. Macieja Krzakowskiego – konsultanta krajowego ds. onkologii klinicznej.³

Do innych ograniczeń badania zidentyfikowanych przez analityków Agencji należą:

- analiza odpowiedzi radiologicznych oraz analizy poziomu CA19-9 nie zostały ocenione dla wszystkich pacjentów włączonych do badania ze względu na znaczny odsetek chorych w obu grupach (30% w grupie nP+G i 39% w grupie G dla odpowiedzi radiologicznych, 12% w grupie nP+G i 16% w grupie G dla analizy poziomu CA19-9), u których nie było możliwości wykonania pomiarów ze względu na brak dostępności odpowiednich danych.
- analizy przeżycia pod kątem wejściowej mediany poziomu markera CA19-9 oraz NLR były analizami niezaplanowanymi w protokole badania, ponadto analiza NLR nie była przeprowadzona dla wszystkich pacjentów włączonych do badania – nie włączyła łącznie 40% pacjentów.

Dodatkowo, ograniczeniem dostępnych danych z badania MPACT w odniesieniu do zapisów projektu programu lekowego, w ramach których oceniana interwencja ma być stosowana, jest fakt, że populacja chorych w tym badaniu nie była zawężona do tych osób, które nie mogły przyjmować chemioterapii wg schematu FOLFIRINOX, a taki zapis pojawia się w przedmiotowym programie w jego kryteriach kwalifikacji. Jakkolwiek, nie jest to istotne ograniczenie danych ze względu na fakt, że jak wskazują

² Np. badanie na temat raka trzustki: Kindler H et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):256-62. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70004-3.

³ Wypowiedź Prof. Macieja Krzakowskiego: „W badaniu rejestracyjnym (...) nie przeprowadzono oceny jakości życia chorych” oraz „Przeciw finansowaniu z publicznych środków nab-paklitakselu stosowanego łącznie z gemcytabiną w leczeniu chorych na gruczołowego raka trzustki z obecnością przerzutów przemawia brak analizy jakości życia chorych (istotny wskaźnik dla określenia rzeczywistej wartości w każdej metody postępowania o charakterze paliatywnym) w badaniu MPACT, co ma znaczenie wobec większej częstości występowania neutropenii, objawów zespołu zmęczenia i obwodowej neuropatii.”

wytyczne praktyki klinicznej schemat ten, ze względu na swój profil bezpieczeństwa, stosowany może być tylko u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (wg punktacji ECOG: 0-1). Ponadto, wg eksperta, do którego zwrócił się z prośbą o opinię Wnioskodawca, tacy pacjenci stanowią ok. [] wszystkich pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W AKL nie przeprowadzono żadnej syntezy wyników ze względu na dostępność jednego badania porównującego nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną do monoterapii gemcytabiną.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Zidentyfikowano dwie publikacje pełnotekstowe z badania MPACT donoszące o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w ocenianej populacji chorych – Hoff 2013 oraz Goldstein 2015. Pierwsza publikacja przedstawia wyniki do września 2012 r. (dla okresu obserwacji wynoszącego do ok. 37 miesięcy) dla przeżycia całkowitego, przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji w podgrupach, przeżycia bez progresji, obiektywnej odpowiedzi na leczenie i odpowiedzi na leczenie w ogóle, czasu do niepowodzenia leczenia, redukcji poziomu markera CA19-9 oraz bezpieczeństwa. Z kolei publikacja Goldstein 2015 podaje aktualniejsze wyniki – do maja 2013 roku (dla okresu obserwacji do ok. 43 miesiąca) – dla przeżycia całkowitego, przeżycia całkowitego w podgrupach oraz bezpieczeństwa, donosi też o nowej analizie przeżycia pod kątem poziomu markera CA19-9 oraz NLR (wyniki dla innych punktów końcowych ocenianych w publikacji Hoff 2013 nie zostały zaktualizowane ze względu na fakt, że istniało małe prawdopodobieństwo, aby uległy zmianie po wrześniu 2012 roku). W publikacji Goldstein 2015 wskazano, że jest analizą *post-hoc*, jakkolwiek ze względu na fakt, że analiza przeżycia całkowitego, w tym w podgrupach, oraz analiza bezpieczeństwa była predefiniowana w protokole badania, istnieje niewielkie ryzyko, aby wyniki przedstawione w tym zakresie w publikacji Goldstein 2015 były mniej wiarygodne od analogicznych wyników z publikacji Hoff 2013. Ponadto, badanie MPACT od początku było niezaślepienie zarówno dla pacjentów, jak i badaczy. W związku z tym w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dotyczące w/w parametrów możliwie najaktualniejsze, bez względu na to, z której publikacji pochodziły (tj. nie prezentowano wyników z obu omawianych publikacji oddzielnie, jak zrobił to Wnioskodawca w swojej AKL). Warto przy tym zauważyć, że wyniki powyższe z publikacji Goldstein 2015 tylko nieznacznie różniły się od wyników z publikacji Hoff 2013, stanowią one zatem podparcie wcześniej wyciągniętych konkluzji.

Bardziej obciążone błędem mogą być z kolei wyniki pochodzące z publikacji Goldstein 2015 dotyczące analizy przeżycia pod kątem wejściowej mediany poziomu markera CA19-9 oraz NLR, ponieważ te nie były zaplanowane w protokole badanie i po raz pierwszy pojawiają się w w/w publikacji (publikacja Hoff 2013 o nich nie donosi).

Informacje na temat badania i jego wyników poszerzono także o dane z jego protokołu dostępnego online, dane ze strony clinicaltrials.gov dotyczącej przedmiotowego badania oraz raport oceniający badanie na etapie rejestracji Abraxane w procedurze centralnej na terenie Unii Europejskiej.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy

W badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Poniższa tabela przedstawia uzyskane w tym zakresie wyniki.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (Goldstein 2015)

Punkt końcowy	nP+G (n=431)	G (n=430)	HR

Mediana OS (m-ce)	8,7 (95%CI: 7,89 - 9,69)	6,6 (95%CI: 6,01 - 7,20)	0,72 (95%CI: 0,62; 0,83) p<0,001				
Mediana przeżycia dla 25% żyjących pacjentów (m-ce)	14,8 (95% CI: 13,93; 15,64)	11,1 (95% CI: 10,12; 12,39)					
Chorzy przeżywający dany okres czasu [n (%)]			RB (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Chorzy przeżywający 6 miesięcy	284 (66)	237 (55)	1,2 (1,07; 1,33)	0,001	0,11 (0,04; 0,17)	0,001	10 (6; 24)
Chorzy przeżywający 12 miesięcy	151 (35)	95 (22)	1,59 (1,27; 1,97)	<0,001	0,13 (0,07; 0,19)	<0,001	8 (6; 15)
Chorzy przeżywający 24 miesiące	43 (10)	22 (5)	1,95 (1,19; 3,2)	0,008	0,05 (0,01; 0,08)	0,007	21 (12; 75)
Chorzy przeżywający 36 miesięcy	17 (4)	0	34,92 (2,11; 578,82)	0,013	0,04 (0,02; 0,06)	0,001	26 (18; 49)
Chorzy przeżywający 40 miesięcy	13 (3)	0	26,94 (1,61; 451,71)	0,022	0,03 (0,01; 0,05)	<0,001	34 (22; 75)
Chorzy przeżywający 42 miesiące	13 (3)	0	26,94 (1,61; 451,71)	0,022	0,03 (0,01; 0,05)	<0,001	34 (22; 75)

W badaniu wykazano, że mediana przeżycia całkowitego w grupie nP+G była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie G. Po 36 miesiącach obserwacji w grupie nP+G żyło nadal 4% pacjentów, a w grupie G – żaden (3% chorych z grupy nP+G żyło nadal do 42 miesiąca). (Goldstein 2015)

Drugorzędowe punkty końcowe

W badaniu drugorzędowymi punktami końcowymi były czas bez progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.0. Poniższa tabela przedstawia uzyskane wyniki w zakresie PFS.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – czas bez progresji (Hoff 2013)

Punkt końcowy	nP+G (n=431)	G (n=430)	HR dla progresji lub śmierci				
Mediana PFS (m-ce) w ocenie niezależnej	5,5 (95% CI: 4,5; 5,9)	3,7 (95%CI: 3,6; 4,0)	0,69 (95%CI: 0,58; 0,82) p<0,001				
Mediana PFS (m-ce) w ocenie badaczy	5,3 (95% CI: 4,4; 5,5)	3,5 (95%CI: 3,2; 3,6)	0,61 (95%CI: 0,52; 0,71) p<0,001				
Chorzy przeżywający dany okres czasu bez progresji [n (%)]			RB (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Chorzy przeżywający 6 miesięcy bez progresji	190 (44)	108 (25)	1,76 (1,44; 2,13)	<0,001	0,19 (0,13; 0,25)	<0,001	6 (4; 8)
Chorzy przeżywający 12 miesięcy bez progresji	69 (16)	39 (9)	1,77 (1,22; 2,55)	0,003	0,07 (0,03; 0,11)	0,002	15 (9; 40)

W badaniu wykazano, że mediana przeżycia bez progresji w grupie nP+G była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie G zarówno w ocenie niezależnej, jak i badaczy. Po 6 miesiącach obserwacji w grupie nP+G 44% chorych było bez progresji, a w grupie G – 25%, z kolei po 12 miesiącach – 16% i 9%, odpowiednio. (Hoff 2013)

Jak wskazano w rozdziale 4.1.3.2. niniejszej AWA, interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze fakt, że dla znacznej części pacjentów z obu grup nie było możliwości przeprowadzenia odpowiedniej oceny radiologicznej, a ta była brana pod uwagę w wyznaczaniu PFS.

Poniższa tabela przedstawia uzyskane wyniki w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie i poszczególnych odpowiedzi na leczenie (ORR).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie (Hoff 2013)

Punkt końcowy	nP+G (n=431) n (%)	G (n=430) n (%)	RB (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
ORR (CR+PR) w ocenie niezależnej	99 (23, 95% CI: 19; 27)	31 (7, 95% CI: 5; 10)	3,19 (2,18; 4,66)	<0,001	0,16 (0,11; 0,2)	<0,001	7 (5; 10)
ORR (CR+PR) w ocenie badaczy	126 (29, 95% CI: 25; 34)	33 (8, 95% CI: 5; 11)	3,81 (2,66; 5,46)	<0,001	0,22 (0,17; 0,27)	<0,001	5 (4; 7)
Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej							
CR	1 (<1)	0	2,99 (0,12; 73,27)	0,502	0 (0; 0,01)	0,478	nd
PR	98 (23)	31 (7)	3,15 (2,15; 4,62)	<0,001	0,16 (0,11; 0,2)	<0,001	7 (5; 10)
SD	118 (27)	122 (28)	0,96 (0,78; 1,2)	0,745	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,745	nd
PD	86 (20)	110 (26)	0,78 (0,61; 1)	0,05	-0,06 (-0,11; 0)	0,048	18 (2615; 9)
Brak możliwości wykonania oceny	128 (30)	167 (39)	nd	nd	nd	nd	nd

W badaniu wykazano, że obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie nP+G niż w grupie G zarówno w ocenie niezależnej, jak i badaczy.

W odniesieniu do poszczególnych rodzajów odpowiedzi, odpowiedź całkowita praktycznie nie występowała w badaniu, natomiast u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie nP+G w porównaniu do grupy G stwierdzano częściową odpowiedź. Choroba stabilna stwierdzana była w bardzo zbliżonym odsetku pacjentów w obu grupach, z kolei progresja choroby występowała rzadziej w grupie nP+G w porównaniu do grupy G, jakkolwiek różnica była na granicy istotności statystycznej. (Hoff 2013)

Jak wskazano w rozdziale 4.1.3.2. niniejszej AWA, interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze fakt, że dla znacznej części pacjentów z obu grup nie było możliwości przeprowadzenia odpowiedniej oceny.

Inne punkty końcowe

W badaniu innymi punktami końcowymi były odsetek chorych z kontrolą choroby, czas do niepowodzenia leczenia (TTF) w ocenie niezależnej oraz odsetek chorych z redukcją poziomu CA19-9

o co najmniej 20% i 90%. Poniższa tabela przedstawia uzyskane wyniki w zakresie odsetka chorych z kontrolą choroby.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – odsetek chorych z kontrolą choroby (Hoff 2013)

Punkt końcowy	nP+G (n=431) n (%)	G (n=430) n (%)	RB (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	NNT (95% CI)
Odsetek pacjentów z kontrolą choroby	206 (48, 95% CI: 43; 53)	141 (33, 95% CI: 28; 37)	1,46 (1,23; 1,72)	<0,001	0,15 (0,09; 0,21)	<0,001	7 (5; 12)

Odsetek pacjentów z kontrolą choroby definiowaną jako potwierdzona odpowiedź całkowita, potwierdzona odpowiedź częściowa i choroba stabilna utrzymujące się przez min. 16 tygodni był istotnie statystycznie większy w grupie nP+G niż w grupie G. (Hoff 2013)

Poniższa tabela przedstawia uzyskane wyniki w zakresie czasu do niepowodzenia leczenia w ocenie niezależnej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – czas do niepowodzenia leczenia w ocenie niezależnej (Hoff 2013)

Punkt końcowy	nP+G (n=431)	G (n=430)	HR
Mediana TTF (m-ce) w ocenie niezależnej	5,1 (95% CI: 4,1; 5,5)	3,6 (95%CI: 3,5; 3,9)	0,70 (95%CI: 0,60; 0,80) p<0,001

W badaniu wykazano, że mediana czasu do niepowodzenia leczenia w ocenie niezależnej była istotnie statystycznie dłuższa w grupie nP+G w porównaniu do grupy G. (Hoff 2013)

W odniesieniu do redukcji poziomu CA19-9 wykazano, że w grupie nP+G istotnie statystycznie częściej niż w grupie G obserwowano redukcję poziomu tego markeru o co najmniej 20% (61% vs 44% pacjentów przy p<0,001) oraz o co najmniej 90% (31% vs 14% pacjentów przy p<0,001). Pacjenci z grupy nP+G, u których wystąpił co najmniej 90% spadek poziomu CA19-9, wykazywali medianę przeżycia na poziomie 13,5 miesiąca, a analogiczni pacjenci z grupy G – na poziomie 8,2 miesiąca i przewaga grupy nP+G wobec grupy G była istotna statystycznie (HR=0,53, 95% CI:0,43; 0,67, p<0,001). (Hoff 2013)

Analizy w podgrupach

Przeżycie pacjentów analizowano także w podgrupach – w ramach grup nP+G oraz G wydzielono następujące podgrupy ze względu na następujące cechy: wiek – <65 i ≥65 roku życia, płeć, punktacja w skali KPS – KPS 70-80 i KPS 90-100, lokalizacja guza pierwotnego – w głowie i inne, obecność przerzutów w wątrobie – tak i nie, liczba lokalizacji przerzutów – 1, 2, 3 i więcej niż 3, poziom markera CA19-9 – normalny, <59x górna granica normy i ≥59x górna granica normy, region pochodzenia pacjenta – Australia, Europa Wschodnia, Europa Zachodnia, Ameryka Północna. Analizę powyższą przeprowadzono dla pacjentów, dla których dostępne były wymagane dane, zatem nie dla wszystkich, jakkolwiek objęła ona znaczną ich większość.

Analiza wykazała, że bez względu na wiek, płeć, punktację KPS oraz lokalizację guza pierwotnego stosowanie nP+G wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu niż stosowanie G. W odniesieniu do analizy dla pozostałych cech wykazano, że stosowanie nP+G w pewnych podgrupach danej cechy wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu niż stosowanie G, w czasie gdy w innych podgrupach tego nie obserwowano (tj. w innych podgrupach wykazano przewagę nP+G wobec G w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka zgonu, jednak przewaga ta nie była istotna statystycznie).

Podsumowując, analiza wykazała, że największe względne korzyści z leczenia (tj. względne zmniejszenie ryzyka zgonu) występuje u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą (chorych z gorszym stanem sprawności, tj. KPS 70-80, przerzutami nowotworowymi do wątroby, >3 miejscami przerzutów nowotworowych oraz poziomem CA19-9 59x powyżej górnej granicy normy).⁴

⁴ zarówno kobiety, jak i mężczyźni wykazywali dość podobne wyniki (HR dla kobiet = 0,71, p=0,004, HR dla mężczyzn = 0,74, p=0,002); pacjenci w wieku <65 roku życia wykazywali lepsze wyniki w porównaniu do pacjentów ≥65 roku życia (HR=0,65, p<0,001 i HR=0,80, p=0,048, odpowiednio), tak jak pacjenci z KPS 70-80 w porównaniu do pacjentów z KPS 90-100 (HR=0,59,

Interpretując powyższe należy mieć na uwadze fakt, że podgrupy opisujące daną cechę w ramach danej grupy niekiedy znacznie różniły się między sobą liczebnością (w tym niektóre podgrupy obejmowały bardzo mało pacjentów), szczególnie w odniesieniu do takich cech jak: obecność przerzutów w wątrobie, liczba lokalizacji przerzutów, poziom markera CA19-9 oraz region pochodzenia pacjenta. (Goldstein 2015)

Przeprowadzono także analizę przeżycia pod kątem wejściowej mediany poziomu markera CA19-9 (2470 U/mL, zakres: 0,3 – 12 207 654, dla wszystkich pacjentów) oraz NLR (≤ 5 i >5). Wykazała ona, że pacjenci z wejściowym CA19-9 większym lub równym wejściowej medianie poziomu tego markera należący do grupy nP+G wykazali istotnie statystycznie dłuższe przeżycie niż analogiczni pacjenci należący do grupy G. Pacjenci z wejściowym CA19-9 mniejszym od wejściowej mediany poziomu tego markera z grupy nP+G nie wykazali istotnie statystycznie dłuższego przeżycia niż analogiczni pacjenci z grupy G.

Przeżycie pacjentów z grupy nP+G było podobne niezależnie od tego, czy wejściowy poziom CA19-9 był większy lub równy albo mniejszy od wejściowej mediany poziomu tego markera. Z kolei w grupie G przeżycie pacjentów z wejściowym CA19-9 mniejszym od wejściowej mediany poziomu tego markera było istotnie statystycznie dłuższe niż pacjentów z wejściowym CA19-9 większym lub równym wejściowej medianie.

Pacjenci z wejściowym NLR mniejszym lub równym 5 należący do grupy nP+G wykazali istotnie statystycznie dłuższe przeżycie niż analogiczni pacjenci z grupy G. Pacjenci z wejściowym NLR większym od 5 z grupy nP+G nie wykazali istotnie statystycznie dłuższego przeżycia niż analogiczni pacjenci z grupy G. (Goldstein 2015)

W publikacji Hoff 2013 przedstawione są także analizy w podgrupach dla PFS i zostały one opisane w AKL Wnioskodawcy. Dodatkowo, analizy w podgrupach dla pacjentów z badania MPACT zostały opisane w publikacji Taberero 2015, która wykorzystała dane zebrane do września 2012, czyli wcześniejsze niż publikacja Goldstein 2015. Jakkolwiek, wyniki analiz publikacji Taberero 2015 są zbieżne z wynikami analiz w podgrupach przedstawionych w publikacjach Hoff 2013 i Goldstein 2015.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela poniżej przedstawia ogólne dane na temat zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu ogółem (Clinicaltrials.gov)

Liczba pacjentów z:	nP+G, N=421 n (%)	G, N=402 n (%)
Min. 1 AE	417 (99)	395 (98)
≥ 1 TEA	403 (96)	371 (92)
Min. 1 SAE	212 (50)	172 (43)

$p < 0,001$ i $HR = 0,77$, $p = 0,005$, odpowiednio) i pacjenci z lokalizacją guza pierwotnego w głowie trzustki w porównaniu do pacjentów z inną lokalizacją guza pierwotnego ($HR = 0,59$, $p < 0,001$ i $HR = 0,79$, $p = 0,017$, odpowiednio); pacjenci z przerzutami do wątroby w grupie nP+G przeżywali istotnie statystycznie dłużej w porównaniu do takich samych pacjentów z grupy G ($HR = 0,71$, $p < 0,001$), jednak w odniesieniu do pacjentów bez przerzutów do wątroby między grupą nP+G i G nie wykazano przewagi istotnej statystycznie ($HR = 0,73$, $p = 0,111$); pacjenci z jedną lokalizacją przerzutów, pacjenci z dwoma lokalizacjami przerzutów i pacjenci z więcej niż trzema lokalizacjami przerzutów w grupie nP+G przeżywali istotnie statystycznie dłużej w porównaniu do takich samych pacjentów z grupy G ($HR = 0,47$, $p = 0,038$, $HR = 0,77$, $p = 0,016$ i $HR = 0,51$, $p = 0,001$, odpowiednio), jednak w odniesieniu do pacjentów z trzema lokalizacjami przerzutów między grupą nP+G i G nie wykazano przewagi istotnej statystycznie ($HR = 0,79$, $p = 0,069$); pacjenci z poziomem markera CA19-9 $\geq 59x$ górna granica normy w grupie nP+G przeżywali istotnie statystycznie dłużej w porównaniu do takich samych pacjentów z grupy G ($HR = 0,61$, $p < 0,001$), jednak w odniesieniu do pacjentów z normalnym poziomem markera CA19-9 oraz pacjentów z poziomem tego markera $< 59x$ górny poziom normy między grupą nP+G i G nie wykazano przewagi istotnej statystycznie ($HR = 0,90$, $p = 0,640$ i $HR = 0,80$, $p = 0,111$); pacjenci z Australii i pacjenci z Ameryki Północnej w grupie nP+G przeżywali istotnie statystycznie dłużej w porównaniu do takich samych pacjentów z grupy G ($HR = 0,59$, $p = 0,010$ i $HR = 0,69$, $p < 0,001$, odpowiednio), jednak w odniesieniu do pacjentów z Europy Wschodniej i pacjentów z Europy Zachodniej między grupą nP+G i G nie wykazano przewagi istotnej statystycznie ($HR = 0,84$, $p = 0,372$ i $HR = 0,82$, $p = 0,471$, odpowiednio).

≥ 1 SAE związane z leczeniem	121 (29)	53 (13)
≥ 1 stopnia 3/4 AE	370 (88)	298 (74)
≥ 1 stopnia 3 lub wyższego AE	374 (89)	303 (75)
≥ 1 AE prowadzące do przerwania leczenia	149 (35)	95 (27)
≥ 1 AE prowadzące do śmierci	18 (4)	18 (4)
≥ 1 AE prowadzące do redukcji dawki nP lub G	209 (50)	125 (31)
≥ 1 AE związane z przerwaniem podawania nP lub G	11 (3)	10 (2)
≥ 1 AE związane z opóźnieniem podania nP lub G	276 (65)	192 (48)

Zdarzenia niepożądane ogółem – min. 1 zdarzenie niepożądane oraz min. 1 zdarzenie pojawiające się w trakcie leczenia – stwierdzano w badaniu u zdecydowanej większości pacjentów, bez znaczących różnic między grupami. W odniesieniu do poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, pacjentów z grupy nP+G doznających ich było o kilkanaście procent więcej niż pacjentów z grupy G – mowa tu o 'min. 1 SAE związanym z leczeniem', 'min. 1 AE stopnia 3/4', 'min. 1 AE stopnia 3 lub wyższego', 'min. 1 AE prowadzącym do redukcji dawki nP lub G' oraz 'min. 1 AE związanym z opóźnieniem podania nP lub G'. Dla kategorii 'min. 1 SAE' oraz 'min. 1 AE prowadzące do przerwania leczenia' w grupie nP+G pacjentów doświadczających takich zdarzeń było kilka procent więcej niż w grupie G i o jeden procent więcej w kategorii 'min. 1 AE związane z przerwaniem podawania nP lub G'. Nie stwierdzono różnic między grupami w odniesieniu do 'min. 1 AE prowadzącego do zgonu' – w obu odsetek pacjentów, którzy zmarli w wyniku wystąpienia zdarzenia niepożądanego, było po 4%. (Clinicaltrials.gov)

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane na temat wybranych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w badaniu u wszystkich leczonych pacjentów oraz w podziale na pacjentów z gorszym i lepszym wejściowo stanem sprawności (KPS 90-100 oraz 70-80, odpowiednio). Pogrubiono te zdarzenia, które w poszczególnych stopniach nasilenia występowały o min. kilkanaście % częściej w jednej z grup – nP+G i G, czcionką pochyłą przedstawiono te zdarzenia, które w jakimkolwiek stopniu nasilenia występowały o min. kilkanaście % częściej w jednej z w/w grup.

Tabela 21. Wybrane zdarzenia niepożądane w badaniu MPACT (Goldstein 2015)

Wybrane AE	nP+G, N=421 n (%)					G, N=402 n (%)				
	Jakikolwiek stopień	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4	Jak kolwiek stopień	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Hematologiczne, n (%)										
Wszyscy leczeni	n = 405					n = 388				
KPS 90-100	n = 241					n = 241				
KPS 70-80	n = 164					n = 146				
Neutropenia										
Wszyscy leczeni	297 (73)	43 (11)	101 (25)	107 (26)	46 (11)	225 (58)	35 (9)	86 (22)	83 (21)	21 (5)
KPS 90-100	185 (77)	22 (9)	65 (27)	67 (28)	31 (13)	156 (65)	20 (8)	60 (25)	60 (25)	16 (7)
KPS 70-80	112 (68)	21 (13)	36 (22)	40 (24)	15 (9)	68 (47)	15 (10)	25 (17)	23 (16)	5 (3)
Leukopenia										
Wszyscy leczeni	357 (88)	100 (25)	130 (32)	116 (29)	11 (3)	298 (77)	116 (30)	119 (31)	59 (15)	4 (1)
KPS 90-100	220 (91)	56 (23)	83 (34)	72 (30)	9 (4)	200 (83)	72 (30)	86 (36)	39 (16)	3 (1)
KPS 70-80	137 (84)	44 (27)	47 (29)	44 (27)	2 (1)	97 (66)	44 (30)	32 (22)	20 (14)	1 (1)
Trombocytopenia										
Wszyscy leczeni	302 (75)	169 (42)	81 (20)	43 (11)	9 (2)	272 (70)	162 (42)	73 (19)	29 (7)	8 (2)
KPS 90-100	191 (79)	105 (44)	50 (21)	28 (12)	8 (3)	179 (74)	108 (45)	49 (20)	19 (8)	3 (1)
KPS 70-80	111 (68)	64 (39)	31 (19)	15 (9)	1 (1)	93 (64)	54 (37)	24 (16)	10 (7)	5 (3)
Anemia										
Wszyscy leczeni	393 (97)	104 (26)	233 (58)	52 (13)	4 (1)	374 (96)	136 (35)	189 (49)	43 (11)	6 (2)
KPS 90-100	236 (98)	69 (29)	139 (58)	25 (10)	3 (1)	235 (98)	93 (39)	109 (45)	30 (12)	3 (1)
KPS 70 - 80	157 (96)	35 (21)	94 (57)	27 (16)	1 (1)	139 (95)	43 (29)	80 (55)	13 (9)	3 (2)

Otrzymywanie czynników wzrostu, n/N (%)										
ITT	110/431 (26)					63/430 (15)				
KPS 90-100	72/248 (29)					43/268 (16)				
KPS 70-80	38/179 (21)					20/161 (12)				
Niehematologiczne, n (%)										
Wszyscy leczeni	n = 421					n = 402				
KPS 90-100	n = 246					n = 248				
KPS 70-80	n = 174					n = 153				
Zmęczenie										
Wszyscy leczeni	228 (54)	51 (12)	104 (25)	72 (17)	1 (<1)	147 (37)	53 (13)	67 (17)	26 (6)	1 (<1)
KPS 90-100	139 (57)	34 (14)	72 (29)	33 (13)	0	94 (38)	42 (17)	38 (15)	14 (6)	0
KPS 70-80	89 (51)	17 (10)	32 (18)	39 (22)	1 (1)	53 (35)	11 (7)	29 (19)	12 (8)	1 (1)
Neuropatia obwodowa										
Wszyscy leczeni	221 (52)	94 (22)	56 (13)	71 (17)	0	21 (5)	18 (4)	2 (<1)	1 (<1)	0
KPS 90-100	142 (58)	58 (24)	36 (15)	48 (20)	0	13 (5)	12 (5)	1 (<1)	0	0
KPS 70-80	79 (45)	36 (21)	20 (11)	23 (13)	0	8 (5)	6 (4)	1 (1)	1 (1)	0
Biegunka										
Wszyscy leczeni	157 (37)	82 (19)	51 (12)	24 (6)	0	53 (13)	34 (8)	16 (4)	3 (1)	0
KPS 90-100	99 (40)	54 (22)	30 (12)	15 (6)	0	32 (13)	19 (8)	10 (4)	3 (1)	0
KPS 70-80	58 (33)	28 (16)	21 (12)	9 (5)	0	21 (14)	15 (10)	6 (4)	0	0

AE – zdarzenie niepożądane, KPS – stan sprawności wg Karnofskiego

Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do monoterapii gemcytabiną zwiększał odsetek neutropenii, leukopenii, zmęczenia, neuropatii obwodowej oraz biegunki w jakimkolwiek stopniu nasilenia u wszystkich pacjentów ogółem. Nie stwierdzono większych różnic między grupami nP+G i G w odniesieniu do odsetka anemii i trombocytopenii w jakimkolwiek stopniu u wszystkich pacjentów ogółem. Nie zaobserwowano też, aby wejściowy KPS znacząco wpływał na częstość i nasilenie występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Zdarzeniem niepożądanym, które występowało znacznie częściej w grupie nP+G niż w grupie G w każdym stopniu nasilenia za wyjątkiem 4 była neuropatia obwodowa. W odniesieniu do neuropatii 3 stopnia, mediana czasu do jej zaobserwowania wynosiła 140 dni w grupie nP+G i 113 w grupie G, a mediana czasu do polepszenia o jeden stopień – 21 dni i 29 dni, odpowiednio. Mediana czasu do polepszenia do przynajmniej 1 stopnia wyniosła 29 dni w grupie nP+G i nie została osiągnięta w grupie G. Wśród pacjentów, którzy doznali neuropatii w 3 stopniu 44% powróciło do przyjmowania nP. Żaden z pacjentów z żadnej z grup nie doznał neuropatii 4 stopnia nasilenia. (Hoff 2013, Goldstein 2015)

W odniesieniu do innych niż wyżej zaprezentowane zdarzenia niepożądane, publikacje źródłowe podają także, że gorączka neutropeniczna występowała u 3% pacjentów z grupy nP+G oraz u 1% pacjentów z grupy G. Sepsę w jakimkolwiek stopniu nasilenia raportowano u 5% pacjentów z grupy nP+G oraz u 2% pacjentów z grupy G, natomiast zapalenia płuc – u 4% i 1%, odpowiednio. (Hoff 2013)

Tabela poniżej przedstawia dane na temat liczby pacjentów z: redukcją dawki, przerwaniem podawania leku oraz opóźnieniami w podaniu leku lub niepodaniem dawki w czasie trwania leczenia.

Tabela 22. Liczba pacjentów z: redukcją dawki, przerwaniem podawania leku oraz liczba opóźnień w podaniu leku lub dawki nie podane w czasie trwania leczenia w badaniu MPACT (Clinicaltrials.gov)

Liczba pacjentów z:	nP+G, N=421	G, N=402
Min. 1 redukcja dawki nP	172	-
Min. 1 redukcja dawki G	198	132
Min. 1 przerwaniem podawania nP	2	-
Min. 1 przerwaniem podawania G	8	9
Min. 1 opóźnieniem w podaniu np./niepodanie nP	300	-
Min. 1 opóźnieniem w podaniu G/niepodanie G	295	230

W trakcie leczenia w grupie nP+G u większej liczby pacjentów zachodziła konieczność przynajmniej jednorazowej redukcji dawki gemcytabiny oraz przynajmniej jednego opóźnienia podania tego leku lub jego niepodania w ogóle w porównaniu do grupy G. (Clinicaltrials.gov)

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną z badania MPACT są zasadniczo zbieżne z analogicznymi danymi pochodzącymi z badań Hoff 2011 oraz Zhang 2013.

4.2.1.3. Inne

Przerwanie/zakończenie leczenia

Poniższa tabela przedstawia dane na temat przyczyn przerwania/zakończenia leczenia w badaniu dla populacji leczonej (TP).

Tabela 23. Przyczyny przerwania/zakończenia leczenia w badaniu MPACT dla populacji leczonej (Goldstein 2015)

	nP+G, N=421 n (%)	G, N=402 n (%)
Terapia przerwana/zakończona	420 (100)*	403 (100)*
Powód przerwania/zakończenia		
Progresja choroby	207 (49)	250 (62)
Nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem	93 (22)	33 (8)
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem	43 (10)	45 (11)
Decyzja badacza	26 (6)	18 (4)
Decyzja pacjenta	30 (7)	39 (4)
Odchylenie od protokołu	10 (2)	6 (1)
Utrata pacjenta z obserwacji	0	0
Inne	11 (3)	12 (3)

* jeden pacjent był zrandomizowany do grupy G, jednak był leczony nP+G. W analizie ITT pacjent ten był analizowany zgodnie z randomizacją

Pacjenci z grupy nP+G rzadziej niż pacjenci z grupy G przerywali leczenie z powodu progresji choroby, natomiast częściej z powodu nieakceptowalnej toksyczności związanej z leczeniem. W odniesieniu do innych powodów, były dość równo rozłożone między grupami. (Goldstein 2015)

Druga linia leczenia

38% pacjentów z grupy nP+G i 42% pacjentów z grupy G, po zakończeniu przyjmowania leków w badaniu, zaczęła przyjmować leczenie w ramach drugiej linii. Ogółem, 6% pacjentów z grupy G zaczęło przyjmować schemat przewidziany dla grupy nP+G. (Hoff 2013)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań niż te wyszukane przez Wnioskodawcę.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Działania niepożądane najczęściej raportowane (bardzo często, tj. $\geq 1/10$ pacjentów) w badaniu MPACT zakodowane w słowniku MedDRA i opracowane na podstawie ChPL Abraxane są następujące:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego eutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia
- zaburzenia psychiczne; bezsenność, depresja

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, krwawienie z nosa, kaszel
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, wysypka
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból kończyn, ból stawów, ból mięśni
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie, obrzęki obwodowe, gorączka, osłabienie, dreszcze
- badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej

ChPL Abraxane podaje także, że w odniesieniu do wszystkich zarejestrowanych wskazań dla leku, najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi z jego stosowaniem były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów/ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Wnioskodawca nie zidentyfikował komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu nadesłanych do URPL, EMA czy FDA w ramach monitorowania spontanicznego. Analityk Agencji również nie wyszukał takich komunikatów, w tym po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wyszukał 5 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia, w tym jedno, które stanowi część raportu oceny technologii medycznych wykonanego w Ludwig Boltzmann Institut. Opracowania te były przeglądami systematycznymi (w tym dwa z metaanalizą sieciową) z wyszukiwaniem przeprowadzonym w przynajmniej 3 bazach (Medline, Embase i The Cochrane Collaboration), z datami odcięcia do maksymalnie sierpnia 2014 roku.

Wszystkie w/w wyszukane przez Wnioskodawcę przeglądy, w odniesieniu do leczenia raka trzustki z przerzutami w pierwszej linii u chorych wcześniej nieleczonych, wskazały jedno otwarte, randomizowane badanie kliniczne – MPACT. Wyniki zaprezentowane w tych przeglądach w odniesieniu do tego badania są zbieżne z wynikami przedstawionymi przez Wnioskodawcę w AKL i zaprezentowanymi w niniejszej analizie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania produktu leczniczego Abraxane (nab-paklitaksel) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii gruczolaka trzustki z przerzutami u dorosłych chorych. W analizie porównano użycie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną oraz gemcytabiną w monoterapii.

W analizie zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) oraz kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA).

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy).

W analizie przyjęto dziesięcioletni horyzont czasowy (odpowiadający horyzontowi dożywności).

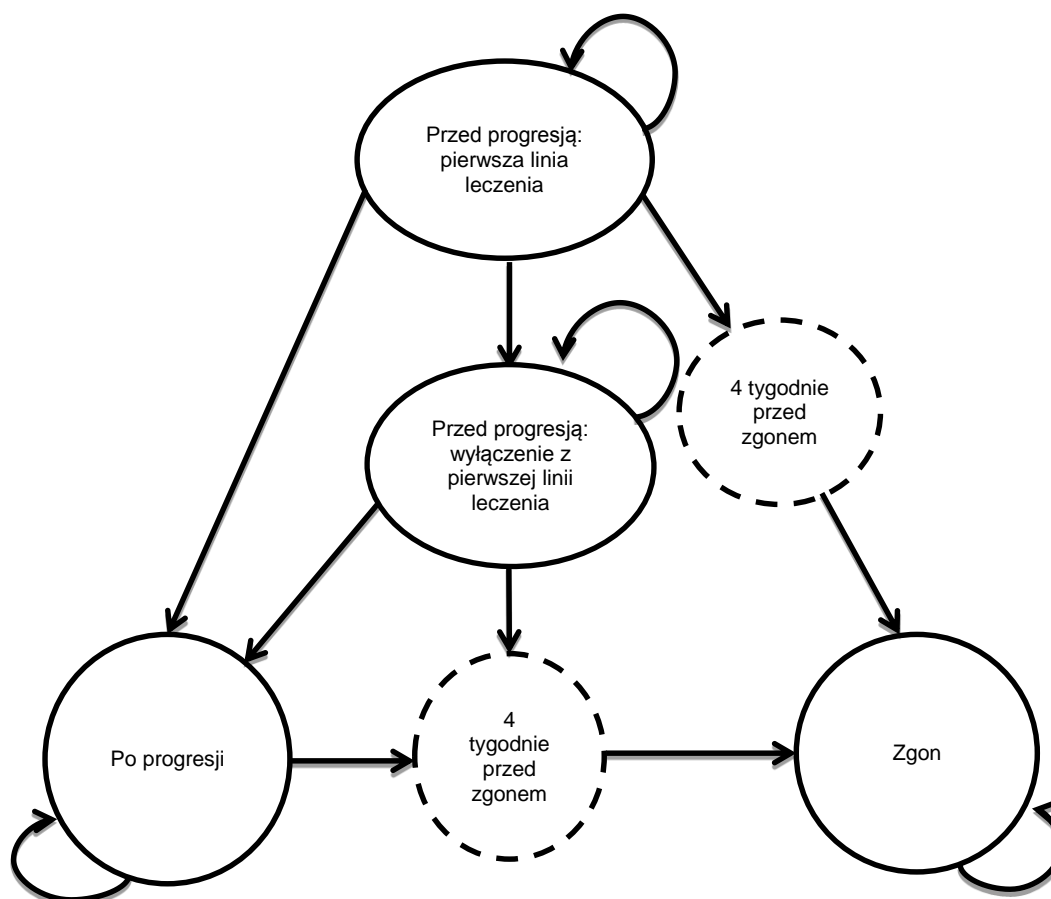
„W modelu wykorzystano modelowanie w oparciu o metodę pola pod krzywą do oszacowania procesu przechodzenia między zdefiniowanymi stanami zdrowia od rozpoczęcia leczenia do zgonu. Pacjenci są włączani do modelu na etapie „Przed progresją: leczenie pierwszej linii” i pozostają w nim przez czas trwania pierwszego cyklu, czyli tydzień.”

W analizie ekonomicznej wykorzystano kohortowy model Markowa z jednodniowym cyklem. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- przed progresją (tj. chorzy, u których nie wystąpiła progresja choroby),
- przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia,
- po progresji (tj. chorzy, u których wystąpiła progresja choroby),
- 4 tygodnie przed zgonem,
- zgon (tj. stan pochłaniający).

Stany „Przed progresją: wyłączenie z I linii leczenia” i „4 tygodnie przed zgonem” uwzględniono w modelu w celu dokładnego oszacowania łącznych kosztów.

Struktura modelu została przedstawiona na wykresie poniżej.



Przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu oszacowano w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania MPACT. Modele przeżycia były dopasowane do danych dotyczących przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i czasu trwania leczenia (ang. *time of treatment*, ToT).

„Pacjenci są włączani do modelu na etapie „Przed progresją: leczenie pierwszej linii” i pozostają w nim przez czas trwania pierwszego cyklu, czyli tydzień.”

„Pacjenci w stanie „przed progresją” mogą być zarówno włączeni do chemioterapii pierwszej linii, jak i z niej wyłączeni. Jako terapie stosowane w I linii uwzględniono:

- monoterapię gemcytabiną,
- nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną.

Zgodnie z założeniami scenariusza podstawowego, po zakończeniu pierwszej linii terapii chorzy są w stanie „Przed progresją: wyłączenie z leczenia”, którego czas trwania stanowi różnicę pól pod krzywymi czasu trwania leczenia i przeżycia bez progresji choroby (%PFS-%ToT). W tym czasie chorzy są monitorowani, ale nie otrzymują leczenia. Zgodnie z założeniami, po przejściu do stanu „po progresji”, chorzy rozpoczynają drugą linię chemioterapii.” Jako terapie stosowane w II linii uwzględniono:

- leczenie paliatywne ().

Model skonstruowano w arkuszu Microsoft Excel.

W analizie wrażliwości zostały przetestowane następujące parametry:

- trzyletni horyzont czasowy,
- średnia powierzchnia ciała zgodna z badaniem MPACT (1,87 m²),
- stratyfikowany model gamma dopasowany do krzywej przeżycia całkowitego,
- model gamma dopasowany do krzywej przeżycia wolnego od progresji,
- stratyfikowany model gamma dopasowany do krzywej czasu leczenia,

- wartości użyteczności stanów zdrowia wg Buanes 2010 (0,71 PFD, 0,66 PD),
- wartości użyteczności stanów zdrowia wg Muller-Nordhorn 2006 (0,65 PFD, 0,60 PD),
- zmiana spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (-20%, +20%),
- dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%,
- dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%,
- dyskontowanie: koszty 0%, efekty 0%,
- zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym zakupu nab-P (-20%, +20%),
- zmiana kosztów leków stosowanych w II linii (-50%, +50%),
- brak uwzględnienia dodatkowych kosztów leczenia u schyłku życia,
- chorzy otrzymają 100% rekomendowanych dawek (brak uwzględnienia możliwości zmniejszenia dawki np. z powodu zdarzeń niepożądanych) wg ChPL,
- chorzy otrzymają 100% zaplanowanych dawek (brak uwzględnienia możliwości pominięcia dawki np. z powodu zdarzeń niepożądanych) wg ChPL.

Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości dla dwóch subpopulacji (pacjentów z wyjściowym poziomem CA-19-9 równym lub przekraczającym 59-krotność górnej granicy normy oraz z wyjściową sprawnością wynoszącą 70–80% w skali Karnofsky'ego).

Podobnie jak w analizie dotyczącej całkowitej populacji, parametry dotyczące subpopulacji chorych zostały opracowane na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania MPACT. W analizie subpopulacji, podobnie jak w analizie podstawowej, wybrano model gamma dla krzywych przeżycia całkowitego oraz czasu trwania leczenia oraz stratyfikowany model gamma dla krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby.⁵

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Tabela 24. Wartości wejściowe do modelu dotyczące skuteczności klinicznej [wg rozdz. 2.6.3, 2.6.4 AE wnioskodawcy].

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło	
Parametry kliniczne				
Przeżycie całkowite [mediana]	nab-P	8,7 miesiąca	badanie MPACT	
	G	6,6 miesiąca		
	HR [95% CI]	0,72 [0,62; 0,825]		
Przeżycie wolne od progresji choroby [mediana]	nab-P	5,4 miesiąca	badanie MPACT	
	G	3,7 miesiąca		
	HR [95% CI]	0,69 [0,58; 0,82]		
Czas trwania leczenia [mediana]	nab-P	3,4 miesiąca	badanie MPACT	
	G	2,3 miesiąca		
	HR [95% CI]	0,71 [0,62; 0,81]		
Dawka leczenia I linii (mg/m ² /tydzień)	nab-P	125	badanie MPACT (zgodnie z ChPL Abraxane)	
	G	1000		
Odsetek chorych otrzymujących aktywne leczenie II linii	nab-P	38%	badanie MPACT	
	G	42%		
Leczenie II linii	II linia	% chorych		Opinia eksperta
		nab-P/G	G	
	Leczenie objawowe	62%	58%	

⁵ W opisie analizy subpopulacji podano jednak błędną informację, że wykorzystano stratyfikowany rozkład gamma dla krzywej czasu trwania leczenia.

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Dawka leczenia II linii (mg/m ² /tydzień)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Opinia eksperta, badanie kliniczne Park 2005
		[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Opinia eksperta
		[redacted]	[redacted]	
Średnia powierzchnia ciała		1,7 m ²		nie podano
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
		Prawdopodobieństwo w cyklu		badanie MPACT (prawdopodobieństwo w cyklu = 1-EXP (-współczynnik x (długość cyklu/okres roku)), gdzie współczynnik=liczbie zdarzeń niepożądanych/długość leczenia)
		nab-P/G	G	
Neutropenia		0,016	0,013	
Zmęczenie		0,009	0,006	
Trombocytopenia		0,006	0,005	
Anemia		0,006	0,005	
Leukopenia		0,004	0,002	
Czuciowa neuropatia obwodowa		0,004	0,000	
Neuropatia obwodowa		0,004	0,000	
Odwodnienie		0,004	0,002	
Astenia		0,003	0,003	
Ból brzucha		0,003	0,005	
Mdłości		0,003	0,002	
Biegunka		0,003	0,001	
Wymioty		0,003	0,002	
Obniżony apetyt		0,003	0,001	
Zator tętnicy płucnej		0,002	0,004	
Zapalenie płuc		0,002	0,001	
Gorączka neutropeniczna		0,001	0,001	
Zapalenie dróg żółciowych		0,001	0,001	
Hiperbilirubinemia		0,001	0,002	

w modelu wnioskodawcy jako tygodniowe dawki leków podano dawki dla dwóch tygodni (niniejsza nieprawidłowość nie wpływa na wyniki analizy).

Uwzględnione koszty

W poniższej tabeli w przypadku braku różnicy kosztów pomiędzy perspektywą NFZ a perspektywą łączną NFZ i pacjenta przedstawiono jedną wartość.

Tabela 25. Wartości wejściowe do modelu dotyczące kosztów [wg tab. 11–22 AE wnioskodawcy]

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej		Źródło
		nab-P/G	G	
Koszty leków I linii				
Cena jednostkowa brutto – Abraxane	RSS	[redacted]		Dane wnioskodawcy
	bez RSS	[redacted]		
Cena jednostkowa brutto gemcytabiny (średnia ważona)		0,10 zł/mg		Obwieszczenie MZ (maj 2015), komun kat DGL (III 2014–I .2015 r.)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
	nab-P/G	G	
Koszty leków II linii			
Cena jednostkowa (średnia ważona)	0,17 zł/mg		Obwieszczenie MZ (maj 2015), komun kat DGL (III 2014–II 2015 r.)
Cena jednostkowa (średnia ważona)	0,02 zł/mg		
Cena jednostkowa (średnia ważona)	0,74 zł/mg		
Koszty leczenia paliatywnego			
Leczenie objawowe			Opinia eksperta:
Leczenie w ostatnim miesiącu życia	*		
Koszty podania			
Koszt podania leku Abraxane + gemcytabiny			Opinia eksperta:
Koszt podania gemcytabiny			Opinia eksperta:
Koszt podania leczenia II linii			Opinia eksperta:
Koszty monitorowania			
w pierwszym tygodniu I linii			Opinia eksperta:
w kolejnych tygodniach I linii	30,59 zł/cykl	*	nab-P: założenie na podstawie wyceny programu „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” (21/2015/DGL), informator o umowach NFZ G: opinia eksperta:
w trakcie aktywnego leczenia II linii	*		Opinia eksperta:
Koszty leczenia działań niepożądanych			
neutropenia			Opinia eksperta:
zmęczenie			
trombocytopenia			
anemia			
leukopenia			
obwodowa neuropatia czuciowa			

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
	nab-P/G	G	
neuropatia obwodowa			
odwodnienie			
astenia			
ból brzucha			
nudności			
biegunka			
wymioty			
zmniejszony apetyt			
zatorowość płucna			
zapalenie płuc			
gorączka neutropeniczna			
zapalenie dróg żółciowych			
hiperbilirubinemia			

*perspektywa NFZ / perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 26. Wartości wejściowe do modelu dotyczące użyteczności stanów zdrowia i dekrementów zdarzeń niepożądanych [wg tab. 25 AE wnioskodawcy]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Choroba bez progresji	0,80	Romanus 2012	
Progresja choroby	0,75	Romanus 2012	
AE stopnia ≥ 3	Neutropenia	-0,08973	Nafees 2008
	Zmęczenie	-0,204	Swinburn 2010
	Trombocytopenia	-0,108	Tolley 2013
	Anemia	-0,119	Swinburn 2010
	Leukopenia	-0,08973	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku neutropenii (założenie)
	Czuciowa neuropatia obwodowa (ból)	-0,226	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku neuropatii obwodowej (założenie)
	Neuropatia obwodowa (ból)	-0,226*	Tam 2013
	Odwodnienie	0	Brak spadku użyteczności (założenie)
	Astenia	-0,204	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku zmęczenia (założenie)
	Ból brzucha	-0,069	Doyle 2008
	Nudności	-0,04802	Nafees 2008
	Biegunka	-0,261	Swinburn 2010
	Wymioty	-0,103	Lloyd 2006
	Obniżony apetyt	0	Brak spadku użyteczności (założenie)
	Zatorowość płucna	-0,195**	Rivaroxaban ERG Report 2012
	Pneumonia	-0,44	Sullivan 2011
	Gorączka neutropeniczna	-0,15	Lloyd 2006
Zapalenie dróg żółciowych	-0,44	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku ZN związanego z największym spadkiem użyteczności (założenie)	
Hiperbilirubinemia	-0,204	Spadek użyteczności taki sam jak w przypadku zmęczenia (założenie)	

w modelu wnioskodawcy nieprawidłowo oszacowano spadek użyteczności dla tego zdarzenia niepożądanego (-0,113). ** oszacowanie własne Agencji.

Dyskontowanie

Tabela 27. Wartości wejściowe modelu – dyskontowanie

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Stopa dyskontowa dla kosztów	5%	Wytyczne HTA
Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych	3,5%	Wytyczne HTA

Skuteczność kliniczna

Do oszacowania skuteczności leczenia nab-paklitakselem w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii wykorzystano dane z badania MPACT dla całkowitego okresu obserwacji (z uwzględnieniem II linii leczenia). W analizie podstawowej wybrano model gamma dla krzywych przeżycia całkowitego i czasu trwania leczenia oraz stratyfikowany model gamma dla krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby.

W analizie podstawowej założono, że dawki leków (nab-P+G, G) mogą być zmniejszane lub pomijane, ze względu na toksyczność leczenia. W związku z czym intensywność dawki oraz średnią liczbę pominiętych dawek oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania MPACT na każdej wizycie (odpowiednio wg wzorów: łączna podana dawka x 100/rekomendowana dawka w oparciu o p.c. oraz liczba pacjentów otrzymujących leczenie x 100/liczba pacjentów będących w trakcie aktywnej terapii).

Uwzględnione koszty:

- koszty leków (I i II linii),
- koszty leczenia paliatywnego,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty opieki u schyłku życia,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Koszty zostały oszacowane w oparciu o: zarządzenia NFZ, obwieszczenie MZ (maj 2015), informator o umowach NFZ, indeks leków MP.

Zużycie zasobów, tj.: określenie świadczeń, ich liczby i odsetka pacjentów, u których są stosowane, oszacowano na podstawie opinii 1 eksperta klinicznego.

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na brak oceny HRQL w badaniu MPACT, wartości użyteczności szukano w ramach przeglądu systematycznego literatury. Poszukiwano badań oceniających użyteczności stanów zdrowia przy pomocy EQ-5D. Podstawowe wartości użyteczności choroby bez progresji oraz choroby po progresji wykorzystano z publikacji Romanus 2012, w której oceniano zmianę jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych z zaawansowanym nowotworem trzustki ze Stanów Zjednoczonych, u których resekcja chirurgiczna została uznana za nieodpowiednią. Wyniki oparte są na grupie 186 chorych z badania fazy III.

W analizie wnioskodawcy nie podano informacji, że dane dotyczące utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych zostały zidentyfikowane w sposób systematyczny – gdy w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano spełniających kryteriów włączenia badań zawierających ww. dane, przeprowadzono „przeгляд wcześniejszych wniosków HTA pod kątem danych HRQL związanych ze zdarzeniami niepożądanymi”. Wykorzystane w analizie dane dotyczące utraty użyteczności pochodziły z badań przeprowadzonych na populacji pacjentów z rakiem piersi (Lloyd 2006), niedrobnokomórkowym rakiem płuca (Doyle 2008), rakiem nerki z przerzutami (Swinburn 2010), drobnokomórkowym rakiem płuca (Nafees 2011), chorobą zakrzepowo-zatorową (Rivaroxaban ERG Report 2012), rakiem trzustki z przerzutami (Tam 2013), zaawansowaną przewlekłą białaczką limfatyczną (Tolley 2013). Dla niektórych zdarzeń niepożądanych nie zidentyfikowano żadnych danych, zatem dla niektórych spadków użyteczności wykorzystano założenia wnioskodawcy.

W przypadku leczenia II linii, założono że leczenie [redacted] będzie związane z takim samym profilem zdarzeń niepożądanych i częstością ich występowania jak leczenie nab-P+G, a dla [redacted] identyczny profil toksyczności jak dla monoterapii gemcytabiną.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS/z RSS) [wg tab. 31, 35, 38, 41 AE wnioskodawcy]

Parametr	nab-P	G
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	53 273 / [redacted]	16 750
Koszt inkrementalny [zł]	36 523 / [redacted]	
Efekt [QALY]	0,717	0,561
Efekt inkrementalny [QALY]	0,156	
ICUR [zł/QALY]	234 620 / [redacted]	
Efekt [LYG]	0,917	0,718
Efekt inkrementalny [LYG]	0,198	
ICER [zł/LY]	184 268 / [redacted]	
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	53 659 / [redacted]	17 075
Koszt inkrementalny [zł]	36 584 / [redacted]	
Efekt [QALY]	0,717	0,561
Efekt inkrementalny [QALY]	0,156	
ICUR [zł/QALY]	235 015 / [redacted]	
Efekt [LYG]	0,917	0,718
Efekt inkrementalny [LYG]	0,198	
ICER [zł/LY]	184 579 / [redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leczenia skojarzonego nab-paklitakselu i gemcytabiny w miejsce gemcytabiny jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR dla porównania nab-paklitaksel+gemcytabina vs gemcytabina wyniósł 234 620 zł/QALY bez RSS i [redacted] zł/QALY z RSS (perspektywa NFZ) oraz 235 015 zł/QALY bez RSS i [redacted] zł/QALY z RSS (perspektywa wspólna). Wartości te znajdują się powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności.

Oszacowany ICER dla porównania nab-paklitaksel+gemcytabina vs gemcytabina wyniósł 184 268 zł/LYG bez RSS i [redacted] zł/LYG z RSS (perspektywa NFZ) oraz 184 579 zł/LYG bez RSS i [redacted] zł/LYG z RSS (perspektywa wspólna). Wartości te znajdują się powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o

jakość, jest równy wysokości prog⁶, wynosi 607,35 zł bez RSS i [] zł z RSS (perspektywa NFZ) oraz 605,05 zł bez RSS i [] zł z RSS (perspektywa wspólna). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy miała charakter deterministyczny (jednokierunkowy) oraz probabilistyczny.

Analiza deterministyczna

Przyjęcie żadnego ze scenariuszy nie wpływało na zmianę jakościowych wniosków z analizy podstawowej wnioskodawcy. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy z uwzględnieniem RSS mieściły się w zakresie od [] PLN/QALY (st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty) do [] PLN/QALY (użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD) w perspektywie NFZ oraz od [] PLN/QALY (st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty) do [] PLN/QALY (użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD) w perspektywie łącznej.

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy bez RSS mieściły się w zakresie od 227 904 PLN/QALY (st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty) do 290 008 PLN/QALY (użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD) w perspektywie NFZ oraz od 228 288 PLN/QALY (st. dysk. 5% na koszty i 0% na efekty) do 290 496 PLN/QALY (użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD) w perspektywie łącznej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy o największym wpływie na współczynniki oraz o największej niepewności.

Tabela 29. Analiza jednokierunkowa. Scenariusze o największym wpływie na współczynniki oraz o największej niepewności (bez RSS/z RSS) [wg tab. 42–45 AE wnioskodawcy]

Scenariusz	nab-P vs G				
	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
Perspektywa NFZ					
scenariusz podstawowy	36 523 / []	0,156	0,198	234 620 / []	184 268 / []
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD	36 523 / []	0,138	0,198	264 985 / []	184 268 / []
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD	36 523 / []	0,126	0,198	290 008 / []	184 268 / []
brak zmniejszenia dawki	40 141 / []	0,156	0,198	257 864 / []	202 524 / []
brak pominięcia dawki	41 663 / []	0,156	0,198	267 640 / []	210 202 / []
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)					
scenariusz podstawowy	36 584 / []	0,156	0,198	235 015 / []	184 579 / []
użyteczność: 0,71 PFD i 0,66 PD	36 584 / []	0,138	0,198	265 431 / []	184 579 / []
użyteczność: 0,65 PFD i 0,60 PD	36 584 / []	0,126	0,198	290 496 / []	184 579 / []
brak zmniejszenia dawki	40 203 / []	0,156	0,198	258 259 / []	202 834 / []
brak pominięcia dawki	41 724 / []	0,156	0,198	268 035 / []	210 512 / []

W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów, gdyż uznano je za niewiarygodne, w związku z ich ograniczeniami opisanymi w rozdziale Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.

Analiza probabilistyczna

Jak podano w AE wnioskodawcy „na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej przyjętego w Polsce proggu opłacalności, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS.”

⁶ 119 577 zł/QALY.

W Agencji uzyskany wynik analizy, przy założeniach wnioskodawcy, dla 1000 symulacji wskazał, iż wnioskowana interwencja jest opłacalna kosztowo z 17% prawdopodobieństwem (RSS) lub 0% prawdopodobieństwem (bez RSS), zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej. Należy jednak mieć na uwadze, że w analizie tej autorzy AE wnioskodawcy testowali jedynie dwa parametry: intensyfikację dawkowania oraz możliwość pominięcia dawek.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populację określono ogólnie: „dorośli chorzy z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki nieleczeni wcześniej chemioterapią”. W związku z czym nie spełnia ona szczegółowych kryteriów określonych w projekcie programu lekowego. Warto też zwrócić uwagę, że w modelu wykorzystano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badania MPACT, obejmującego populację pacjentów, która nie odpowiadała całkowicie populacji wnioskowanej (nie uwzględniono tych osób, które nie mogły przyjmować chemioterapii wg schematu FOLFIRINOX).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności. Według modelu po 10 latach umiera znacznie powyżej 99 % pacjentów, przez co okres ten jest wystarczająco długi do porównania kosztów i efektów zdrowotnych technologii. Horyzont krótszy zgodny z badaniem testowano w ramach analizy wrażliwości (zmiana o ok 5% w stosunku do analizy podstawowej).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TA / NIE	Przegląd użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono prawidłowo, natomiast przegląd dekrementów zdarzeń niepożądanych nie był przeprowadzony w sposób systematyczny
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wybrano publikację Romanus 2012, ze względu na większą populację chorych niż w innych odnalezionych badaniach. Ponadto w publikacji tej ponad 80% chorych miało raka trzustki z przerzutami, natomiast w pozostałych badaniach chorzy mieli raka trzustki.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model wnioskodawcy to model zagraniczny dostosowany do warunków polskich. Jego struktura i założenia są poprawne.

Wnioskodawca wybrał odpowiednią technikę analityczną, w związku z wykazaniem w RCT przewagi ocenianej technologii nad komparatorem pod względem m.in. przeżycia całkowitego. Uwzględniony komparator odzwierciedla praktykę kliniczną w Polsce. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego, pozwala na wykazanie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami zarówno pod względem efektu zdrowotnego, jak i kosztów. Ponadto był on testowany w ramach analizy wrażliwości – horyzont zgodny z długością obserwacji chorych w badaniu MPACT. Zastosowane w modelu dane zostały w wystarczającym stopniu uzasadnione. Istotne parametry testowano w szeroko przeprowadzonej analizie wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa odpowiadały badaniu, uwzględnionemu w analizie klinicznej wnioskodawcy. W badaniu tym nie oceniano jakości życia, w związku z czym do określenia użyteczności stanów zdrowia skorzystano z innej publikacji. Oszacowane koszty odzwierciedlały aktualną sytuację refundacyjną w Polsce.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pochodziły z dużego badania MPACT (n=861), dobrej jakości. W modelu wnioskodawcy wzięto pod uwagę tylko część zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono tylko ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ponad 5% chorych w każdym ramieniu, a także te wskazane przez kilku brytyjskich lekarzy jako mogące powodować wysokie koszty spośród ciężkich zdarzeń, występujących u ponad 2% chorych.

W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z badania Romanus 2012 (mierzonego kwestionariuszem EQ-5D), przeprowadzonego na amerykańskich pacjentach z zaawansowanym rakiem trzustki leczonych bewacyzumabem z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny. Warto zwrócić uwagę, że do oszacowania użyteczności stanu zdrowia „brak progresji” wykorzystano dane dla pacjentów ze stabilną chorobą (0,79 na wejściu do badania i 0,81 po 8-tygodniach), które odpowiadały amerykańskiej populacji generalnej (0,79). W związku z czym oszacowana jakość życia dla tych pacjentów może nie odzwierciedlać wartości dla populacji polskiej. Jednak alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia testowano w analizie wrażliwości, co spowodowało istotną zmianę współczynnika ICUR (parametr wpływający w największym stopniu na zmianę wyników w porównaniu do analizy podstawowej).

Nie określono również wartości użyteczności dla stanu 4 tygodnie przed zgonem.

Wartości użyteczności stanów zdrowia obniżano poprzez zastosowanie dekrementów wynikających z działań niepożądanych związanych z poszczególnymi rodzajami leczenia. Jednak wartości tych spadków pochodziły z 8 różnych publikacji, których nie wyszukiwano w sposób systematyczny. Tylko jedna z tych publikacji Tam 2013 dotyczyła populacji kanadyjskiej z rakiem trzustki z przerzutami, natomiast pozostałe odnosiły się do chorych z innymi nowotworami z Wielkiej Brytanii czy Holandii. W związku z czym niniejsze wartości mogą nie odzwierciedlać wartości dla wnioskowanego wskazania.

Ponadto dla niektórych zdarzeń niepożądanych, uwzględnionych w analizie, wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych publikacji (leukopenia, czuciowa neuropatia obwodowa, astenia, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia) w związku z czym założył, że spadek użyteczności będzie taki sam, jak w przypadku innego zdarzenia niepożądanego. Ponadto, przyjął że odwodnienie i spadek apetytu nie będzie związany ze spadkiem użyteczności. Wnioskodawca nie uzasadnił przyjęcia ww. założeń ani nie podparł ich żadnym źródłem danych.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie opisano sposobu szacowania dekrementów, w przypadku zaczerpnięcia wartości użyteczności zdarzeń z innych publikacji. Weryfikacja modelu pozwoliła na zidentyfikowanie tej metody (od wartości użyteczności zdarzenia odejmowano wartość użyteczności stabilnej choroby z danej publikacji). Wątpliwości budzi natomiast sposób szacowania dekrementu dla zatorowości płucnej, gdzie od wartości użyteczności tego zdarzenia odjęto wartość 1. W opinii analityków Agencji taki sposób szacowania dekrementu jest nieprawidłowy. Wnioskodawca powinien uwzględnić wartości z publikacji, na którą się powołuje, czyli od wartości użyteczności zdarzenia (0,63) odjąć wartość wejściową do badania (0,825), tak jak to oszacowano w analizie Carrato 2015 (ma to jednak minimalny wpływ na współczynnik ICUR).

Dodatkowo w modelu wnioskodawcy odnaleziono nieprawidłowości w formule szacowania dekrementu dla neuropatii obwodowej. W AE wnioskodawcy podano, że wartość ta wynosi -0,226, natomiast w modelu wartość tę obliczono na -0,113 (ma to jednak minimalny wpływ na współczynnik ICUR). Należy mieć jednak na uwadze, że spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych testowano w analizie wrażliwości, co powodowało nieznaczną zmianę współczynnika ICUR.

Ponadto podczas walidacji konwergencji zidentyfikowano pewne rozbieżności między wartościami dekrementów przyjętych w modelu wnioskodawcy, a raportem Greenhalgh 2014, jednak jak wskazano powyżej miało to nieznaczny wpływ na wyniki analizy.

Należy mieć także na uwadze, że nie wszystkie dekrementy określono dla zdarzeń niepożądanych wybranych w analizie, np. dekrement -0,069 opisany w badaniu Doyle 2008 jako ból przedstawiono jako ból brzucha, dekrement -0,04802 opisany w badaniu Nafees 2008 jako nudności i wymioty przedstawiono jako nudności a dekrement -0,103 opisany w badaniu Lloyd 2006 jako biegunka i wymioty przedstawiono jako wymioty. Ponadto, w podanym przez wnioskodawcę źródle danych (Sullivan 2011) nie można było odnaleźć wartości dekrementu -0,44 dla zapalenia płuc.

W modelu wnioskodawcy odnaleziono także błąd polegający na nieprawidłowym wpisaniu prawdopodobieństwa zatorowości płucnej w cyklu dla ramienia nab-P+G, co zaniżało koszty działań niepożądanych tej technologii medycznej (ma to jednak niewielki wpływ na współczynnik ICUR i ICER).

Zużycie zasobów określono na podstawie niskiej wiarygodności źródła dowodów naukowych – opinii 1 eksperta.

Leki uwzględnione w analizie są dawkowane przy uwzględnieniu powierzchni ciała. Był to parametr testowany w analizie wrażliwości (parametr wpływał w dużym stopniu na zmianę współczynnika ICER). Jednak nie różnicowano go ze względu na kobiety i mężczyzn. Nie podano także źródła danych dla wartości przyjętej w analizie podstawowej.

Należy mieć na uwadze, że w analizie podstawowej wnioskodawca założył, że pacjenci nie przyjmują pełnych dawek leków zgodnie ze schematem określonym w ChPL. Taki wariant testowano w ramach analizy wrażliwości (parametry te wpływały w dużym stopniu na zmianę wyników ICUR i ICER). Natomiast w analizie podstawowej uwzględniono sytuację, w której otrzymywane dawki mogą być zmniejszone lub pominięte ze względu na działania niepożądane zastosowanego leczenia (na podstawie danych z badania MPACT z poziomu pacjentów). Przyjęcie takiego postępowania wpływało na uzyskanie mniejszych kosztów leków oraz ich podawania.

W związku z brakiem dostępu do danych źródłowych, niemożliwe było zweryfikowanie danych z poziomu pacjentów z badania MPACT (np. czasu trwania leczenia dla nab-P/G vs G, intensyfikacji dawkowania). W AE wnioskodawcy podano, że czas trwania leczenia dla nab-P+G vs G wynosi odpowiednio mediana: 3,4 vs 2,3 miesiące, natomiast w dostępnych źródłach nie odnaleziono takich wartości (w publikacji von Hoff 2013 wskazano je jako: 3,9 vs 2,8 miesiąca. Jest to parametr wpływający na wyniki analizy, w związku z czym może stanowić znaczące ograniczenie analizy.

Dla niektórych parametrów testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawca przyjął założenie arbitralne (np. koszty leków II linii), bez podparcia takiego postępowania źródłem danych.

Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano wyniki dla subpopulacji ze stanem sprawności Karnofsky'ego 70-80 oraz podwyższonym poziomem markera 19-9. Warto zwrócić uwagę na ograniczenia tych oszacowań, które wynikały nie tylko z wyników, pochodzących z analizy post-hoc (m.in.: brak stratyfikacji na marker, mniejszy odsetek pacjentów ze stanem sprawności 70: 7% niż pacjentów ze stanem sprawności 80: 32%), ale także rozbieżności w danych wejściowych pomiędzy przedstawionymi modelami (np. dane dotyczące kosztów), brakiem dostępu do danych źródłowych z badania MPACT, co nie pozwalało na wskazanie poprawności danych oraz niewystarczającego opisu analizy dla subpopulacji, który nie pozwalał na pełną weryfikację modeli.

Dodatkowo jak wskazał NICE w swojej ostatecznej decyzji oceniającej (przed wydaniem rekomendacji) nie ma wystarczająco silnych dowodów naukowych, żeby potwierdzić że subpopulacja pacjentów ze stanem sprawności 70-80 uzyskuje większą korzyść ze stosowania ocenianej technologii w porównaniu do komparatora niż populacja ITT badania czy subpopulacja chorych ze stanem sprawności 90 lub 100.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji zewnętrznej, którą należy uznać za ocenę konwergencji, gdyż polegała ona na wyszukaniu innych modeli czy badań ekonomicznych.

Ocena ta wykazała, że metodyka zastosowana w modelu wnioskodawcy była zbliżona do metodyki zastosowanej w innych modelach, a ew. rozbieżności testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy, co wpływało na uzyskanie zbliżonych wyników (szczegóły z innych analiz ekonomicznych omówiono w rozdziale Komentarz Agencji).

Natomiast nie podano informacji o wykonaniu walidacji wewnętrznej ani zewnętrznej. Mimo to, w analizie wnioskodawcy można odnaleźć informacje zestawiające wyniki modelowania z wynikami z badania MPACT, co można uznać za walidację zewnętrzną.

Tabela 31. Wyniki walidacji zewnętrznej [wg tab. 4-6 AE wnioskodawcy].

Parametr	Okres obserwacji	Wyniki dla nab-paclitakselu+gemcytabina		Wyniki dla gemcytabiny	
		z badania	z modelowania	z badania	z modelowania
OS	1 rok	35,29%	33,90%	21,22%	23,10%
	3 lata	3,97%	2,28%	nd	0,70%
	5 lat	nd	0,15%	nd	0,02%
PFS	1 rok	16,03%	15,89%	8,96%	7,83%
	2 lata	nd	0,42%	nd	0,33%
	5 lat	nd	0,01%	nd	0,03%
Czas trwania leczenia	1 rok	3,99%	5,54%	1,96%	1,92%
	3 lata	nd	0,00%	nd	0,00%
	5 lat	nd	0,00%	nd	0,00%

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Odnalezione nieprawidłowości (patrz rozdział Ocena danych wejściowych do modelu) nie wpływały na zmianę wnioskowania z analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z odnalezieniem w modelu wnioskodawcy nieprawidłowości dotyczących szacowania dekrementów zdarzeń niepożądanych, takich jak zatorowość płucna, neuropatia obwodowa (szczegóły podano w rozdziale Ocena danych wejściowych do modelu) oraz błędnego wpisania wartości dla prawdopodobieństwa zatorowości płucnej w cyklu przeprowadzono obliczenia własne. Wyniki analityka Agencji wskazywały na minimalną zmianę współczynnika ICUR w stosunku do wyników z analizy podstawowej wnioskodawcy (wzrost o maksymalnie 0,4%).

5.4. Komentarz Agencji

Wnioski z analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskami i metodologią przyjętą w odnalezionych analizach ekonomicznych. Ewentualne rozbieżności, takie jak horyzont czasowy, testowano w analizie wrażliwości. Oceniana technologia medyczna nie jest opłacalna.

Wnioskodawca odnalazł 7 analiz ekonomicznych dotyczących nab-paclitakselu stosowanego w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami. Jednak tylko 3 z tych publikacji dostępne były w pełnym tekście (Gharaibeh 2015, AWMSG 2014, Carrato 2014), natomiast pozostałe 4 – jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (Chiorean 2014, Fragoulakis 2014, Cowell 2014⁷, Ko 2013), co wpływało na ograniczony dostęp do szczegółowych informacji z tych analiz. Ponadto w Agencji odnaleziono 2 oceny analiz HTA (Greenhalgh 2014 i pCODR 2014).

We wszystkich analizach porównywano nab-paclitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną do monoterapii gemcytabiną, a w niektórych także do innych terapii stosowanych off-label (tj.: gemcytabiny z kapecytabiną i/lub FOLFIRINOX). Tylko w abstrakcie Chiorean 2014 nab-paclitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną porównywano do erlotynibu z gemcytabiną. Wnioskowany lek miałby być refundowany w przypadku niemożności zastosowania schematu FOLFIRINOX, natomiast kapecytabina i erlotynib nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu Polsce, w związku z czym nie analizowano wyników dla tych porównań.

⁷ Analityk Agencji wykorzystał także informacje z rekomendacji SMC 2015.

We wszystkich odnalezionych publikacjach wykonano analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika w dożywotnim (~ 10 letnim), a ponadto w pojedynczych publikacjach w 2 letnim (Ko 2013) lub 3 letnim (pCODR 2014) horyzoncie czasowym.

W większości analiz w modelach Markowa, podobnie jak w analizie wnioskodawcy, uwzględniono 5 stanów zdrowia (przed progresją – I linia leczenia, przed progresją – wyłączenie z I linii leczenia, po progresji, 4 tygodnie przed zgonem, zgon). Tylko w 2 analizach (Carrato 2015, Gharaibeh 2015) poinformowano o 3 stanach zdrowia (bez progresji, z progresją, zgon).

Skuteczność i bezpieczeństwo zaczerpnięto z badania MPACT (w AWMSG 2014 i Greenhalgh 2014 uwzględniono również działania niepożądane wskazane wg opinii eksperckiej). Wartości użyteczności pochodziły z badania Romanus 2012 lub Tam 2013 (Gharaibeh 2015), bądź też nie podano dokładnych źródeł danych (Fragoulakis 2014, pCODR 2014). Koszty oszacowano na podstawie obowiązujących w danych krajach wykazów (uwzględniano koszty: leków, działań niepożądanych, monitorowania, podania i opieki paliatywnej). Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano najczęściej na poziomie: 3,5% (Gharaibeh 2015, Greenhalgh 2014, Fragoulakis 2014, AWMSG 2014), 3% (Carrato 2015), 5% rocznie (Ko 2013) lub nie podano takich informacji.

Wyniki ww. analiz są podobne do wyników AE wnioskodawcy, ponieważ oceniana technologia w porównaniu z komparatorem związana była z dodatkowymi efektami zdrowotnymi (QALYG: 0,117-0,157; LYG: 0,188-0,199) oraz dodatkowymi kosztami (6,48 tys. € lub 5,47-8,29 tys. £ lub 22,90-23,34 tys. \$). Autorzy ww. analiz wskazywali, że oceniana technologia medyczna może być uznana za opłacalną w Grecji, jeśli społeczny próg gotowości do zapłaty za dodatkowe QALY jest wyższy dla pacjentów z krótką długością życia lub w przypadku chorób o relatywnie wyższych obciążeniach (Fragoulakis 2014). W Wielkiej Brytanii ocenianą technologię uznano za kosztowo-użyteczną, z powodu wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów z ograniczoną przewidywaną długością życia (Gharaibeh 2015) lub też wskazano, że oszacowany ICUR przekracza przyjęty próg opłacalności, a uzyskane przeżycie jest <3 miesiące, dlatego kryteria NICE dla „leków końca życia” nie są całkowicie satysfakcjonujące (Greenhalgh 2014). W Szkocji zaakceptowano go do stosowania, pomimo większej niepewności uzyskanych wyników, gdyż spełniał kryteria dla leku sierocego (Cowell 2014). W Walii oceniana technologia przekroczyła przyjęty próg opłacalności, jednak wnioskodawca twierdził, że technologia ta powinna być rozpatrywana pod względem spełnienia kryteriów dla leku wydłużającego życie, który stosuje się na końcowym etapie życia (AWMSG 2014). W Kanadzie uznano, że wnioskowana technologia medyczna nie jest kosztowo-efektywna (pCODR 2014, Ko 2013). Natomiast w Hiszpanii stwierdzono, że uzyskany ICUR mieści się pomiędzy nieoficjalnym powszechnie akceptowanym progiem opłacalności, a sugestiami WHO odnośnie tego progu dla tego kraju (Carrato 2015).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych nab-paklitakselu (Abraxane) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem gemcytabiny w monoterapii, tzw. „dubletów” (gemcytabina + kapecytabina, gemcytabina + erlotynib, gemcytabina + cisplatyna, gemcytabina + fluorouracyl, gemcytabina + oksaliplatyna) i schematu FOLFIRINOX (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania nab-paklitakselu (scenariusz nowy; chorzy leczeni nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną, gemcytabiną w monoterapii, tzw. „dubletami” lub schematem FOLFIRINOX). Założono, że nab-paklitaksel nie będzie przejmował rynku „dubletów” oraz schematu FOLFIRINOX. Tempo przejmowania rynku gemcytabiny w monoterapii przyjęto zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę (). Abraxane miały być dostępne bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej.

W analizie dołączonej w ramach uzupełnienia do wymagań minimalnych założono, że po dwóch cyklach, leczeni będą tylko pacjenci odpowiadający na leczenie (zgodnie z badaniem Hoff 2013 – 29 %).

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z monitorowaniem choroby oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Oprócz analizy podstawowej autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili analizę scenariuszy skrajnych polegającą na wprowadzeniu liczebności populacji w oparciu o błąd *ex-ante* modelu oraz analizę wrażliwości, w której testowano następujące parametry:

- przejmowanie rynku przez nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną (1A-przejmowanie rynku gemcytabiny w kolejnych latach odpowiednio , 1B-przejmowanie rynku dubletów i FOLFIRINOX),
- długość terapii (2A-krótsza o 28 dni, 2B-dłuższa o 28 dni),
- powierzchnia ciała chorego (3A-1,87 m²),
- koszty standardowego monitorowania chorego (4A-niższe o 20 %, 4B-wyższe o 20 %),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (5A-niższe o 20 %, 5B-wyższe o 20 %).

Powierzchnia ciała chorego pochodziła z badania Hoff 2013. Pozostałe założenia były założeniami arbitralnymi autorów BIA wnioskodawcy.

Dodatkowo przeprowadzono analizę w subpopulacjach: ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego (6) oraz z podwyższonym poziomem CA19-9 (7).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji została oszacowana na podstawie liczby zgonów z danych KRN z lat 1999-2012 dla ICD-10: C25, które zostały ekstrapolowane na lata 2013-2018. Następnie liczebność ta była dookreślana na podstawie ankiety eksperckiej przeprowadzonej przez wnioskodawcę () oraz danych z badania MPACT (odsetek pacjentów, którzy zakończą leczenie po 2 cyklach z powodu braku obiektywnej odpowiedzi: 29%).

Koszty zostały oszacowane w oparciu o obwieszczenie MZ (maj 2015), zarządzenie NFZ 21/2015/DGL, 20/2015/DGL, informator o umowach lub też zaczerpnięto je z analizy ekonomicznej (koszty monitorowania „dubletów i schematu FOLFIRINOX, koszty zdarzeń niepożądanych).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2 167	2 179	2 190
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	433	872	1 095

* dane wnioskodawcy, natomiast zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję w 2014 roku w Polsce w ramach importu docelowego leczonych było 20 pacjentów (w tym 1 z rozpoznaniem według ICD-10: C25), a w 2015 roku 3 pacjentów.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (bez RSS/z RSS) – perspektywa NFZ

kategorie kosztów	terapia	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Różnica		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
koszty zakupu leków	nab-p + gem	0	0	0						
	w tym nab-p	0	0	0						
	gem	2 982 924	2 998 709	3 013 694	2 237 193	1 499 355	1 130 135	-745 731	-1 499 355	-18 83 559
	dublety	758 751	762 766	766 577	758 751	762 766	766 577	0	0	0
	FOLFIRINOX	1 231 903	1 238 422	1 244 610	1 231 903	1 238 422	1 244 610	0	0	0
	suma	4 973 578	4 999 897	5 024 881						
koszty podania leków	nab-p + gem	0	0	0	358 343	720 478	905 097	358 343	720 478	905 097
	gem	2 283 775	2 295 860	2 307 332	1 712 831	1 147 930	865 250	-570 944	-1 147 930	-1 442 083
	dublety	569 907	572 922	575 785	569 907	572 922	575 785	0	0	0
	FOLFIRINOX	140 887	141 632	142 340	140 887	141 632	142 340	0	0	0
	suma	2 994 568	3 010 415	3 025 458	2 781 967	2 582 963	2 488 472	-212 601	-427 452	-536 985
koszty monitorowania	nab-p + gem	0	0	0	636 583	1 279 903	1 607 873	636 583	1 279 903	1 607 873
	gem	2 845 124	2 860 179	2 874 471	2 133 843	1 430 090	1 077 927	-711 281	-1 430 090	-1 796 545
	dublety	533 461	536 284	538 963	533 461	536 284	538 963	0	0	0
	FOLFIRINOX	177 820	178 761	179 654	177 820	178 761	179 654	0	0	0
	suma	3 556 404	3 575 224	3 593 089	3 481 706	3 425 038	3 404 418	-74 698	-150 187	-188 671
koszty działań niepożądanych	nab-p + gem	0	0	0	150 650	302 895	380 510	150 650	302 895	380 510
	gem	748 414	752 374	756 134	561 310	376 187	283 550	-187 103	-376 187	-472 584
	dublety	180 796	181 753	182 661	180 796	181 753	182 661	0	0	0
	FOLFIRINOX	160 200	161 048	161 853	160 200	161 048	161 853	0	0	0
	suma	1 089 411	1 095 176	1 100 648	1 052 957	1 021 883	1 008 575	-36 453	-73 292	-92 073
koszty łącznie	nab-p + gem	0	0	0						
	gem	8 860 237	8 907 123	8 951 631	6 645 177	4 453 562	3 356 862	-2 215 059	-4 453 562	-5 594 770
	dublety	2 042 914	2 053 725	2 063 987	2 042 914	2 053 725	2 063 987	0	0	0

	FOLFIRINOX	1 710 811	1 719 864	1 728 458	1 710 811	1 719 864	1 728 458	0	0	0
	suma	12 613 961	12 680 712	12 744 076						

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (bez RSS/z RSS) – perspektywa wspólna

kategorie kosztów	terapia	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Różnica		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
koszty zakupu leków	nab-p + gem	0	0	0						
	w tym nab-p	0	0	0						
	gem	2 982 924	2 998 709	3 013 694	2 237 193	1 499 355	1 130 135	-745 731	-1 499 355	-18 83 559
	dublety	2 603 717	2 617 496	2 630 575	2 603 717	2 617 496	2 630 575	0	0	0
	FOLFIRINOX	1 231 903	1 238 422	1 244 610	1 231 903	1 238 422	1 244 610	0	0	0
	suma	6 818 545	6 854 627	6 888 879						
koszty podania leków	nab-p + gem	0	0	0	358 343	720 478	905 097	358 343	720 478	905 097
	gem	2 283 775	2 295 860	2 307 332	1 712 831	1 147 930	865 250	-570 944	-1 147 930	-1 442 083
	dublety	569 907	572 922	575 785	569 907	572 922	575 785	0	0	0
	FOLFIRINOX	140 887	141 632	142 340	140 887	141 632	142 340	0	0	0
	suma	2 994 568	3 010 415	3 025 458	2 781 967	2 582 963	2 488 472	-212 601	-427 452	-536 985
koszty monitorowania	nab-p + gem	0	0	0	636 583	1 279 903	1 607 873	636 583	1 279 903	1 607 873
	gem	2 912 514	2 927 927	2 942 557	2 184 386	1 463 963	1 103 459	-728 129	-1 463 963	-1 839 098
	dublety	546 096	548 986	551 729	546 096	548 986	551 729	0	0	0
	FOLFIRINOX	182 032	182 995	183 910	182 032	182 995	183 910	0	0	0
	suma	3 640 643	3 659 908	3 678 196	3 549 097	3 475 848	3 446 971	-91 546	-184 060	-231 225
koszty działań niepożądanych	nab-p + gem	0	0	0	152 045	305 699	384 033	152 045	305 699	384 033
	gem	752 800	756 784	760 565	564 600	378 392	285 212	-188 200	-378 392	-475 353
	dublety	182 470	183 435	184 352	182 470	183 435	184 352	0	0	0
	FOLFIRINOX	162 668	163 529	164 346	162 668	163 529	164 346	0	0	0
	suma	1 097 938	1 103 749	1 109 264	1 061 783	1 031 055	1 017 943	-36 155	-72 693	-91 321
koszty łącznie	nab-p + gem	0	0	0						

gem	8 932 013	8 979 280	9 024 148	6 699 010	4 489 640	3 384 056	-2 233 003	-4 489 640	-5 640 093
dublety	3 902 190	3 922 840	3 942 442	3 902 190	3 922 840	3 942 442	0	0	0
FOLFIRINOX	1 717 490	1 726 579	1 735 207	1 717 490	1 726 579	1 735 207	0	0	0
suma	14 551 694	14 628 699	14 701 797						

Objęcie refundacją leku Abraxane spowoduje wzrost kosztów (w nawiasie koszt nab-p+gem) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o [redacted] w III roku w wariantcie bez RSS oraz [redacted], a w perspektywie wspólnej [redacted] w III roku w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w 3-letnim horyzoncie czasowym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie zostało uzasadnione dlaczego oszacowanie populacji dokonano na podstawie liczby zgonów w danym kodzie ICD-10.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z analizą wnioskodawcy: „Zgodnie z opinią ekspertów, docelowy udział w rynku terapii skojarzonej nab-paklitaksellem i gemcytabiną wynosi [redacted]. Mając na uwadze stopniowe przejmowanie rynku przyjęto, że stabilizacja zostanie osiągnięta w III roku od wprowadzenia finansowania nab-paklitakselu. W związku z powyższym, w analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy obserwacji”
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia przyjęto na podstawie opinii ekspertów
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Dane NFZ wskazują na znacznie mniejszą liczbę pacjentów przyjmujących gemcytabinę niż wynika to z oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, co zostało omówione w rozdziałach 6.3.3 i 6.4 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku przedstawiono dane dla dwóch lat, a BIA została wykonana w 3-letnim horyzoncie czasowym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>W analizie wnioskodawcy nie zostały podane argumenty odnoszące się do art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji dotyczące utworzenia odrębnej grupy limitowej. Zgodnie ze zdaniem wnioskodawcy: „Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do nab-paklitakselu - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do nab-paklitakselu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Preparat Abraxane jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.</p> <p>W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie nab-paklitakselu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanej gemcytabiny – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.</p> <p>W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.” Należy jednak zauważyć, że zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, co nie ma miejsca w tym przypadku.</p>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	<p>Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości w kontekście: przejmowanie rynku przez nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną, długości terapii, powierzchni ciała chorego, kosztów standardowego monitorowania chorego, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.</p>

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populacja została oszacowana w sposób konserwatywny, gdyż nie uwzględnia zawężenia populacji ze względu na kryteria włączenia do programu lekowego. Należy jednak zwrócić uwagę, że jedno z zawężeń, które dotyczy części populacji pacjentów z rakiem trzustki będących pod opieką onkologa zostało podane na podstawie ankiety eksperckiej. Nie jest do końca rozjaśnione ilu ekspertów wypowiedało się w tej kwestii, a zmienna ta nie była przedmiotem analizy wrażliwości.

Warianty analizy wrażliwości opierają się w dużej części na arbitralnych założeniach autorów analizy wnioskodawcy. Wariant analizy wrażliwości dotyczący przejmowania przez nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną rynku „dubletów” oraz schematem FOLFIRINOX jest nierealistyczny, ze względu na ograniczenie wnioskowanej populacji do pacjentów niekwalifikujących się do leczenia schematem FOLFIRINOX.

Tygodniowe koszty działań niepożądanych zostały podane na podstawie analizy ekonomicznej, w której zostały one błędnie oszacowane. Błąd nie wpływał jednak w znaczącym stopniu na wyniki analizy (<1 %).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniższe obliczenia zostały przeprowadzone przez analityka Agencji, ze względu na brak tych obliczeń w uzupełnieniach analiz wnioskodawcy

Tabela 36. Analiza wrażliwości

Wariant	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
	NFZ (bez RSS)			NFZ (z RSS)		
BC						
MIN						
MAX						
1A						
1B						
2A						
2B						
3A						
4A						
4B						
5A						
5B						
6						
7						
Wariant	wspólna (bez RSS)			wspólna (z RSS)		
BC						
MIN						
MAX						
1A						
1B						
2A						
2B						
3A						
4A						
4B						
5A						
5B						
6						
7						

Ze względu na testowanie w analizie scenariuszy skrajnych liczebności populacji docelowej, nie wpływają one w największym stopniu na wyniki analizy, jak mogłaby wskazywać ich nazwa. Największy wpływ na wyniki analizy ma wzięcie pod uwagę jedynie populacji ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego, które zmniejsza wyniki analizy wpływu na budżet o 34 % w wariantcie bez RSS oraz o [] w wariantcie z RSS zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej oraz powierzchnia ciała chorego na podstawie średniej z badania, która powodowała wzrost wyników o [] we wszystkich wariantach.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Na podstawie danych o refundacji leków zaczerpniętych z NFZ analityk Agencji przeprowadził obliczenia własne zakładając 365 pacjentów w każdym roku analizy (maksymalna wartość z podanych przez NFZ danych za lata 2013-2015, maksymalne przejęcie 100 % rynku gemcytabiny przez skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną, leczenie po dwóch cyklach 29 % pacjentów oraz przyjmowanie leku przez całą populację pacjentów w danym roku. Inkrementalne wyniki w każdym roku 3-letniego horyzontu czasowego analizy odpowiednio bez RSS/z RSS wyniosły 8 518 975 / [] z perspektywy NFZ oraz 8 505 040 / [] PLN z perspektywy wspólnej. Przy założeniu leczenia po dwóch cyklach przez wszystkich pacjentów odpowiednie wyniki bez RSS/z RSS przedstawiały się następująco: 14 429 196 / [] z perspektywy NFZ oraz 14 415 966 / [] z perspektywy wspólnej.

6.4. Komentarz Agencji

Objęcie refundacją leku Abraxane spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 56 mln PLN w wariantcie bez RSS oraz [] w wariantcie z RSS, a w perspektywie wspólnej 55,9 mln PLN w wariantcie bez RSS wzrost oraz [] w wariantcie z RSS w 3-

letnim horyzoncie czasowym. Dane NFZ wskazują na znacznie mniejszą populację pacjentów przyjmujących gemcytabinę niż wynika to z oszacowań wnioskodawcy, gdyż lek ten we wskazaniach ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.7, C25.8, C25.9 przyjmowało w 2013 i 2014 roku odpowiednio 365 i 357 osób. Łącznie populacja pacjentów z tymi rozpoznaniem w wymienionych latach wynosiła odpowiednio 6800 oraz 7113 osób. W pierwotnej wersji modelu wnioskodawcy, która zakładała leczenie wszystkich pacjentów przez cały rok (nie uwzględniono założenia, że pacjenci kończą leczenie po 2 cyklach w ramach programu w przypadku stabilnej choroby) objęcie refundacją leku Abraxane spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 94,9 mln PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS, a w perspektywie wspólnej 94,8 mln PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS w 3-letnim horyzoncie czasowym.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu leczenia raka trzustki.

W AR wnioskodawcy zaproponowano wprowadzenie do refundacji odpowiedników dla produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) dostępnego w ramach programu lekowego, co spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie. Wybór leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji (28 sierpnia 2015 r.), w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2016 r.

Zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji, urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).

Obliczenia oparto o dane z obwieszczenia MZ z dnia 23.04.2015 r., z komunikatów DGL z okresu III 2014-II 2015 r. Autorzy AR wnioskodawcy założyli, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach.

Według AR wnioskodawcy wdrożenie ww. rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: **63,96 mln zł. rocznie.**

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli skompensować wydatki NFZ związane z poszerzeniem refundacji produktu leczniczego Abraxane w ramach wnioskowanego programu lekowego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zaproponowany program lekowy precyzuje populację docelową poprzez m.in. wskazanie konkretnych podkodów ICD-10, do których pacjenci muszą być zakwalifikowani, aby mieć możliwość wzięcia w nim udziału. W tym miejscu uwagę zwraca fakt, że program nie wymienia nadrzędnego wobec w/w podkodów kodu C25, co wydaje się zastanawiające ze względu na fakt, że pacjenci zakwalifikowani do tego kodu mogą otrzymywać Abraxane. Ponadto, **nie jest jasne, dlaczego w tytule przedmiotowego programu znajdują się podkody C.25.5 oraz C.25.6 – brak jest ich w polskiej klasyfikacji ICD-10 oraz tej wg WHO** (patrz również opis problemu zdrowotnego w roz. 3.2).

Program lekowy nie wymienia też podkodu C25.4 (Część wewnątrzwydzielnicza trzustki), zatem chorzy z takim rozpoznaniem nie będą mogli ubiegać się o leczenie w jego ramach, jakkolwiek jest możliwość, że chorzy na raka trzustki zlokalizowanego w jej części wewnątrzwydzielniczej, ale zakwalifikowani do kodu C25.8 (Zmiana przekraczająca granice trzustki) lub C25.9 (Trzustka, nie określona), będą mogli się być do niego włączani, jeśli ich zmiany nowotworowe w jakimś stopniu wykażą również cechy nowotworu części zewnątrzwydzielniczej trzustki lub gdy rozpoznanie nie będzie jednoznaczne. Niewłaściwych kwalifikacji pacjentów do przedmiotowego programu ze względu na diagnozę zasadniczą, czyli odnoszącą się do kodu lub podkodu ICD-10, można byłoby uniknąć poprzez wpisanie w kryteria kwalifikacji konieczności potwierdzenia rozpoznania histologicznego i cytologicznego gruczolakoraka trzustki, a w kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie – nowotworu wisp trzustkowych. Taki wymóg pojawił się też w kryteriach kwalifikacji pacjentów do badania MPACT, co dodatkowo podpira powyższy argument.

Aby jeszcze bardziej sprecyzować populację docelową i zrównać ją z tą włączoną do badania MPACT, należałoby wpisać w kryteria kwalifikacji do programu konieczność rozpoznania przerzutów w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (badanie MPACT wymagało rozpoznania przerzutów w ciągu 6 tygodni przed randomizacją, a zgodnie z Protokołem badania, rozpoczęcie podawania leków w badaniu miało nastąpić w ciągu pierwszych 3 dni po randomizacji).

Proponowany program lekowy w kryteriach kwalifikacji nie precyzuje minimalnego stanu sprawności, w jakim powinni znajdować się pacjenci, aby mieć możliwość wzięcia w nim udziału. Zauważyć należy, że do badania MPACT kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności wg KPS 70 i więcej i w związku z tym można byłoby rozważyć, aby taki wymóg znalazł się w zapisach programu.

Dodatkowo, przedmiotowy program w kryteriach zakończenia w nim udziału podaje, że wyłączeni mają być z niego m.in. tacy pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby oraz brak obiektywnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST. Zauważyć należy, że pacjenci w badaniu MPACT kontynuowali leczenie do czasu stwierdzenia progresji. Rozważyć zatem można, aby omawiany zapis programu również wskazywał, że pacjent może być leczony nab-paklitaksemem w skojarzeniu z gemcytabiną do czasu wykazania progresji czyli wówczas, gdy wykazuje całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby. Powyższe podpira zdanie eksperta – prof. Macieja Krakowskiego, konsultanta ds. onkologii klinicznej – który stwierdza, że „załączony projekt programu zawiera zapis o konieczności zakończenia leczenia w przypadku braku obiektywnej odpowiedzi – uważam, że stwierdzenie stabilizacji choroby w znacznym zmniejszeniu lub ustąpieniu objawów może być również wskazaniem do kontynuowania leczenia pod warunkiem dobrej tolerancji”. Konsekwencje finansowe rozszerzenia populacji docelowej opisane zostały w rozdziale 6.4. niniejszej AWA

Ponadto, program lekowy nie wskazuje, że w ramach badań przy kwalifikacji należałoby przeprowadzić obrazowanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego, natomiast podaje, że jest konieczność przeprowadzenia obrazowania z zastosowaniem tomografii komputerowej. Stosowanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jest z kolei wymagane w ramach monitorowania leczenia. Podobnie, w badaniu MPACT ocena odpowiedzi na leczenia przeprowadzana była w oparciu o tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny. Rozważyć zatem należy, czy aby uzyskać miarodajne wyniki leczenia nie należałoby wpisać możliwości przeprowadzenia obrazowania z zastosowaniem rezonansu magnetycznego na poziome badań przy kwalifikacji (umożliwiałoby to zatem porównanie wielkości zmian przed leczeniem z wielkością tych zmian w trakcie lub po leczeniu z zastosowaniem tych samych narzędzi obrazowych).

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Abraxane (nab-paklitaksel) we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.10.2015 r. wykorzystując słowa kluczowe nab-paclitaxel oraz paclitaxel. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych. 5 rekomendacji pozytywnie odniosło się do finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami, a dwie odniosły się negatywnie do tej kwestii. Pozytywne rekomendacje wskazywały na dodatkowy efekt kliniczny nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny, a rekomendacje negatywne wskazywały, że jest on niewielki.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Abraxane (nab-paklitaksel) [opracowanie własne]

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2015	Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia raka trzustki z przerzutami	Nab-paklitaksel jest zaakceptowany do użycia w obrębie NHS Scotland. W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy terapia nab-paklitaksem w skojarzeniu z gemcytabiną poprawiła o 1,8 miesiąca medianę przeżycia w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii. Ponieważ nab-P spełnia kryteria leku sierocego, komitet zaakceptował Abraxane pomimo wysokiego współczynnika kosztów-efektywności oraz dużych niepewności związanych z wynikami analizy ekonomicznej. Uznano, że kryterium znacznej poprawy w przeżyciu zostało spełnione.
PTAC 2015	Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia raka trzustki z przerzutami	Komitet rekomenduje odrzucenie aplikacji w sprawie objęcia refundacją nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka trzustki. Komitet uznał, że choć istnieją dowody na niewielkie korzyści nab-paklitakselu w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii, to ma wątpliwość, czy są one klinicznie istotne, biorąc pod uwagę wpływ działań niepożądanych na jakość życia. Komitet zauważył również, że nab-paklitaksel był droższy niż FOLFORINOX, który wydaje się mieć większą skuteczność, choć również związany jest z toksycznością.
NCPE 2014	Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia raka trzustki z przerzutami	NCPE nie rekomenduje refundacji nab-paklitakselu w pierwszej linii leczenia raka trzustki z przerzutami. Nie przedstawiono uzasadnienia decyzji.
pCODR 2014	Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia raka trzustki z przerzutami	Komitet ekspertów pCODR rekomenduje objęcie refundacją nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z lokalnie zaawansowaną chorobą, nieoperacyjną lub z przerzutami. Refundacja powinna dotyczyć pacjentów z KPS 100-70 (lub ECOG PS 0-2) pod warunkiem dostosowania efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Komitet wziął pod uwagę satysfakcjonującą ogólną korzyść kliniczną netto, przystawanie do oczekiwań pacjentów oraz akceptowalny profil toksyczności. Komitet zauważył jednak, że nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną nie może być oceniony jako kosztowo-efektywny w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii przy zaproponowanej cenie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2014	Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia raka trzustki z przerzutami	Nab-paklitaksel jest rekomendowany jako opcja do użycia w obrębie NHS Wales w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka trzustki z przerzutami. Nie przedstawiono uzasadnienia decyzji.
HAS 2014	Nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia raka trzustki z przerzutami	HAS rekomenduje włączenie nab-paklitakselu na listę leków dostępnych w ramach leczenia szpitalnego, w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych gruczolakorakiem trzustki z przerzutami. Decyzję uzasadniono skutecznością nab-P+G wykazaną w badaniu MPACT.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Pełna refundacja	Nie dotyczy	Niedostępne publicznie
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie podano informacji		
Cypr	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Pełna refundacja	Nie dotyczy	Niedostępne publicznie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Pełna refundacja	Nie dotyczy	Niedostępne publicznie
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Pełna refundacja	Nie dotyczy	Niedostępne publicznie
Norwegia	Pełna refundacja	Nie dotyczy	Niedostępne publicznie
Portugalia	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Pełna refundacja	Nie dotyczy	Niedostępne publicznie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Abraxane jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich tych krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 39. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Maciej Krzakowski, KK ds. onkologii klinicznej*</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków nab-paklitakselu stosowanego łącznie z gemcytabiną w leczeniu chorych na gruczolowego raka trzustki z obecnością przerzutów uzasadniają wyniki badania III fazy MPACT (Von Hoff i wsp. N Engl J Med 2013; 369: 1691-1703 // Goldstein i wsp. J Natl Cancer Inst 2015; 107: ...). W porównaniu do monoterapii gemcytabiną leczenie z udziałem nab-paklitakselu i gemcytabiny spowodowało:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 2,1 miesiąca (mediana – odpowiednio – 6,6 wobec 8,7 miesiąca), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 28%; • znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 1,8 miesiąca (mediana – odpowiednio – 3,7 wobec 5,5 miesiąca), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka progresji o 31%; <p>znamienne zwiększenie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi o 16% (odpowiednio – 7% i 23%).</p>	<p>Przeciw finansowaniu z publicznych środków nab-paklitakselu stosowanego łącznie z gemcytabiną w leczeniu chorych na gruczolowego raka trzustki z obecnością przerzutów przemawia brak analizy jakości życia chorych (istotny wskaźnik dla określenia rzeczywistej wartości w każdej metody postępowania o charakterze paliatywnym) w badaniu MPACT, co ma znaczenie wobec większej częstości występowania neutropenii, objawów zespołu zmęczenia i obwodowej neuropatii.</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków nab-paklitakselu stosowanego łącznie z gemcytabiną w leczeniu chorych na gruczolowego raka trzustki z obecnością przerzutów może być rozważane w przypadku wykazania korzystnego wyniku oceny efektywności kosztowej wobec wielolekowej chemioterapii według schematu FOLFIRINOX (fluorouracyl z folinianem wapnia, irynotekan, oksaliplatyna).</p> <p>Istotne jest, że pośrednie porównanie wyników stosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX i nab-paklitakselu z gemcytabiną wskazuje na większą skuteczność pierwszej z wymienionych możliwości leczenia (czas przeżycia całkowitego – odpowiednio – 11,1 i 8,7 miesiąca). Jednocześnie leczenie z wykorzystaniem schematu FOLFIRINOX jest obciążone większym odsetkiem niepożądanych działań. Oba analizowane schematy leczenia są bardziej skuteczne niż monoterapia gemcytabiną.</p> <p>Ostateczna decyzja na temat finansowania wnioskowanego leczenia powinna być podjęta po określeniu efektywności kosztowej. Stosowanie nab-paklitakselu i gemcytabiny powinno być ujęte w lekowym programie. Zapisy załączonego programu są prawidłowe z wyjątkiem wymogu kończenia leczenia w sytuacji stwierdzenia stabilizacji zmian podczas pierwszej oceny po dwóch cyklach leczenia – uważam, że leczenie należy kontynuować u chorych z obiektywną odpowiedzią oraz stabilizacją zmian oraz jednoczesnym zniesieniem lub złagodzeniem objawów.</p>

* analizując wypowiedź prof. Krzakowskiego należy mieć na uwadze, że schemat FOLFIRINOX, zgodnie z projektem programu lekowego, nie będzie zastępowany przez skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną/ nie jest dla tego skojarzenia komparatorem, ponieważ zapisy kryteriów kwalifikacji pacjentów do tego programu wymagają, aby pacjenci włączani nie mieli możliwości zastosowania chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało do organizacji pacjenckich.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Abraxane (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą), proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka, 100mg, kod EAN: 5909990930265 we wskazaniu: w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego) przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto, kwalifikacja do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Problem zdrowotny

Gruczolakorak trzustki jest nowotworem wywodzącym się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki, odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego uwalnianego do światła jelita cienkiego i służącego do trawienia pokarmu. 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. W przypadkach zaawansowanego raka trzustki leczenie ma charakter zazwyczaj paliatywny.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla skojarzenia nab-paklitakselu z gemcytabiną w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami wskazana została gemcytabina w monoterapii. Lek ten refundowany jest w Katalogu chemioterapii w kodzie C25 i podkodach C.25.0, C.25.1, C.25.2, C.25.3, C.25.7, C.25.8, C.25.9. Wybór ten jest zasadny wobec treści rekomendacji klinicznych i opinii eksperta, do którego zwróciła się Agencja w przedmiotowej sprawie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno badanie MPACT (rejestracyjne na terenie Unii Europejskiej oraz USA). Badanie to było wielośrodowym, międzynarodowym, niezaślepionym, dwuramiennym badaniem klinicznym z randomizacją typu *superiority*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej nab-paklitaksel+gemcytabina (nP+G, n=431) z monoterapią gemcytabiną (G, n=430) u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, wcześniej nieleczonych chemioterapią. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii, nie oceniano natomiast jakości życia pacjentów.

W odniesieniu do skuteczności, przeprowadzono analizę ITT – wszyscy zrandomizowani pacjenci.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie całkowite. Wykazano, że mediana przeżycia całkowitego w grupie nP+G była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie G (mediana dla nP+G – 8,7 m-ca, mediana dla G – 6,6 m-ca, HR=0,72, 95% CI: 0,62; 0,83, p<0,001). Po 36 miesiącach obserwacji w grupie nP+G żyło nadal 4% pacjentów, a w grupie G – żaden (3% chorych z grupy nP+G żyło nadal do 42 miesiąca). Drugorzędownym punktem końcowym był m.in. czas bez progresji. Wykazano, że mediana przeżycia bez progresji w grupie nP+G była istotnie statystycznie dłuższa niż w grupie G zarówno w ocenie niezależnej, jak i badaczy (mediana dla nP+G – 5,5 m-ca, mediana dla G – 3,7 m-ca, HR=0,69, 95% CI: 0,58; 0,82, p<0,001 w ocenie niezależnej, mediana dla nP+G – 5,3 m-ca, mediana dla G – 3,5 m-ca, HR=0,61, 95% CI: 0,52; 0,71, p<0,001 w ocenie badaczy).

Analiza bezpieczeństwa

W odniesieniu do bezpieczeństwa, w badaniu MPACT przeprowadzono analizę TP – zrandomizowani pacjenci, którzy dostali min. 1 dawkę leku w badaniu: nP+G – 421, G – 402.

Zdarzenia niepożądane ogółem – min. 1 zdarzenie niepożądane oraz min. 1 zdarzenie pojawiające się w trakcie leczenia – stwierdzano w badaniu u zdecydowanej większości pacjentów, bez znaczących różnic między grupami. W odniesieniu do poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, pacjentów z grupy nP+G doznających ich było o kilkanaście procent więcej niż pacjentów z grupy G – mowa tu o 'min. 1 ciężkim zdarzeniu niepożądanym związanym z leczeniem', 'min. 1 zdarzeniu niepożądanym stopnia 3/4', 'min. 1 zdarzeniu niepożądanym stopnia 3 lub wyższego', 'min. 1 zdarzeniu niepożądanym prowadzącym do redukcji dawki nP lub G' oraz 'min. 1 zdarzeniu niepożądanym związanym z opóźnieniem podania nP lub G'. Dla kategorii 'min. 1 ciężkie zdarzenie niepożądane' oraz 'min. 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia' w grupie nP+G pacjentów doświadczających takich zdarzeń było kilka procent więcej niż w grupie G i o jeden procent więcej w kategorii

'min. 1 zdarzenie niepożądane związane z przerwaniem podawania nP lub G'. Nie stwierdzono różnic między grupami w odniesieniu do 'min. 1 zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu' – w obu odsetek pacjentów, którzy zmarli w wyniku wystąpienia zdarzenia niepożądanego, było po 4%.

Szczegółowe dane na temat wybranych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w wskazują, że nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do monoterapii gemcytabiną zwiększał odsetek neutropenii, leukopenii, zmęczenia, neuropatii obwodowej oraz biegunki w jakimkolwiek stopniu nasilenia. Nie stwierdzono większych różnic między grupami w odniesieniu do odsetka anemii i trombocytopenii w jakimkolwiek stopniu nasilenia. Nie zaobserwowano też, aby wejściowy KPS znacząco wpływał na częstość i nasilenie występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Zdarzeniem niepożądanym, które występowało znacznie częściej w grupie nP+G niż w grupie G w każdym stopniu nasilenia, za wyjątkiem 4, była neuropatia obwodowa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Abraxane (nab-paklitaksel) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii gruczolakoraka trzustki z przerzutami u dorosłych chorych w porównaniu z monoterapią gemcytabiną. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w dożywotnim horyzoncie czasowym z zastosowaniem techniki kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA).

Oszacowany ICUR dla porównania nab-paklitaksel+gemcytabina vs gemcytabina wyniósł 234 620 zł/QALY bez RSS i [redacted]/QALY z RSS (perspektywa NFZ) oraz 235 015 zł/QALY bez RSS i [redacted]/QALY z RSS (perspektywa wspólna). Natomiast oszacowany ICER dla porównania nab-paklitaksel+gemcytabina vs gemcytabina wyniósł 184 268 zł/LYG bez RSS i [redacted]/LYG z RSS (perspektywa NFZ) oraz 184 579 zł/LYG bez RSS i [redacted]/LYG z RSS (perspektywa wspólna). Oceniana technologia jest terapią nieopłacalną, biorąc pod uwagę przyjęty w Polsce próg opłacalności.

W Agencji odnaleziono w modelu wnioskodawcy nieprawidłowości i przeprowadzono obliczenia własne, jednak wpływały one minimalnie na zmianę współczynnika ICUR w stosunku do wyników z analizy podstawowej wnioskodawcy (wzrost o maksymalnie 0,4%).

Przyjęcie żadnego ze scenariuszy w analizie wrażliwości nie wpływały na zmianę jakościowych wniosków z analizy podstawowej wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych nab-paklitakselu (Abraxane) w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych. Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Scenariusz istniejący obejmował stosowanie gemcytabiny w monoterapii, tzw. „dubletów” (gemcytabina + kapecytabina, gemcytabina + erlotynib, gemcytabina + cisplatyna, gemcytabina + fluorouracyl, gemcytabina + oksaliplatyna) i schematu FOLFIRINOX, a scenariusz nowy dodatkowo nab-paklitakselu. Założono, że nab-paklitaksel nie będzie przejmował rynku „dubletów” oraz schematu FOLFIRINOX. Tempo przejmowania rynku gemcytabiny w monoterapii przyjęto zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę ([redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy). Abraxane miały być dostępne bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Objęcie refundacją leku Abraxane spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 56 mln PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS, a w perspektywie wspólnej 55,9 mln PLN w wariantcie bez RSS wzrost oraz [redacted] w wariantcie z RSS w 3-letnim horyzoncie czasowym. Największy wpływ na wyniki analizy ma wzięcie pod uwagę jedynie populacji ze sprawnością ocenioną na 70-80% wg Karnofsky'ego, które zmniejsza wyniki analizy wpływu na budżet o 34 % w wariantcie bez RSS oraz o [redacted] w wariantcie z RSS zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej oraz powierzchnia ciała chorego na podstawie średniej z badania, która zwiększała wyniki o [redacted] we wszystkich wariantach. Dane NFZ wskazują na znacznie mniejszą populację pacjentów leczonych gemcytabiną we wnioskowanym wskazaniu niż wynika to z oszacowań wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany program lekowy nie wymienia nadrzędnego wobec w/w podkodów kodu C25, co wydaje się zastanawiające ze względu na fakt, że pacjenci zakwalifikowani do tego kodu mogą otrzymywać Abraxane. Ponadto, nie jest jasne, dlaczego w tytule przedmiotowego programu znajdują się podkody C.25.5 oraz C.25.6 – brak jest ich w polskiej klasyfikacji ICD-10 oraz tej wg WHO.

Dodatkowo, zasadne wydaje się rozważenie zmodyfikowania treści w/w programu tak, żeby kwalifikowani do niego byli pacjenci z udowodnioną w odpowiednich badaniach histologicznych i cytologicznych diagnozą gruczolaka trzustki, aby przerzuty u nich wykryte zdiagnozowane były w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania oraz aby ich stan sprawności ogólnej był nie mniejszy niż 70 pkt. w skali KPS. Zasadne się także wydaje, aby w trakcie kwalifikacji pacjenta do programu była możliwość przeprowadzenia obrazowania radiologicznego nie tylko z zastosowaniem tomografii komputerowej (tak jak wymagają tego obecne zapisy programu), ale też rezonansu magnetycznego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych. 5 rekomendacji pozytywnie odniosło się do finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu gruczolaka trzustki z przerzutami, a dwie odniosły się negatywnie do tej kwestii. Pozytywne rekomendacje wskazywały na dodatkowy efekt kliniczny nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny, a rekomendacje negatywne wskazywały, że jest on niewielki.

13. Źródła

Analiza kliniczna	
Hoff 2013	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. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Oct 31;369(18):1691-703.
Goldstein 2015	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. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2015 Jan 31;107(2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. Print 2015 Feb.
Tabernero 2015	Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, Hingorani SR, Ganju V, Weekes C, Scheithauer W, Ramanathan RK, Goldstein D, Penenberg DN, Romano A, Ferrara S, Von Hoff DD. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. <i>Oncologist</i> . 2015 Feb;20(2):143-50.
EPAR Abraxane	Assessment Report Abraxane http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000778/WC500160234.pdf , dostęp 07.10.2015
Protokół MPACT	http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1304369/suppl_file/nejmoa1304369_protocol.pdf , dostęp 14.10.2015
Clinicaltrials.gov	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00844649?sect=Xdcba803459716 , dostęp 14.10.2015
Hoff 2011	Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soon-Shiong P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2011 Dec 1;29(34):4548-54.
Zhang 2013	Zhang DS, Wang DS, Wang ZQ, Wang FH, Luo HY, Qiu MZ, Wang F, Li YH, Xu RH. Phase I/II study of albumin-bound nab-paclitaxel plus gemcitabine administered to Chinese patients with advanced pancreatic cancer. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2013 Apr;71(4):1065-72.
Analiza ekonomiczna	
Romanus 2012	Romanus D et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2012 Feb;43(2):205-17.
Buanes 2010	Buanes T, Heiberg T. Changes over two months in quality of life measures in patients with pancreatic cancer: A comparison between patients with and without surgery. <i>AHPBA Annual Meeting</i> . Buenos Aires, Argentina. 18-22 April 2010. Presidential Plenary Papers P-221
Muller-Nordhorn 2006	Muller-Nordhorn J et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. <i>Digestion</i> . 2006; 74(2):118-2
Nafees 2008	Nafees B et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Oct 21;6:84.
Swinburn 2010	Swinburn P et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) through a UK population-based study. 2010 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract Number: 400.
Tolley 2013	Tolley K et al. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. <i>Eur J Health Econ</i> . 2013 Oct;14(5):749-59.
Tam 2013	Tam VC et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. <i>Curr Oncol</i> . 2013 Apr;20(2):e90-e106.
ERGR Report 2012	Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC). Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE: Rivaroxaban for the treatment of pulmonary embolism and the prevention of recurrent venous thromboembolism. 2012. http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0020/82622/ERGRReport-11-03-01.pdf
Sullivan 2011	Sullivan PW et al. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making</i> . 2011; 31(6):800-4.
Doyle 2008	Doyle S et al. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2008 Dec;62(3):374-80.

Lloyd 2006	Lloyd A et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006 Sep 18;95(6):683-90.
Carrato 2015	Carrato A et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in combination with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer in Spain: results of the PANCOSTABRAX study. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(4):579-89.
Gharaibeh 2015	Gharaibeh M et al. Economic evaluation for the UK of nab-paclitaxel plus gemcitabine in the treatment of metastatic pancreas cancer. Br J Cancer. 2015 Apr 14;112(8):1301-5.
AWMSG 2014	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Paclitaxel albumin-bound nanoparticles (Abraxane®) 5 mg/ml powder for suspension for infusion. Reference number: 1999. July 2014
Cowell 2014	Cowell W et al. Qaly weightings based on the burden of illness applied to a UK cost-effectiveness analysis of nab-paclitaxel + gemcitabine versus gemcitabine alone for the treatment of metastatic pancreatic cancer Value in Health 2014;17(7):A642.
Fragoulakis 2014	Fragoulakis V et al. Economic evaluation of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for the management of metastatic pancreatic cancer in Greece Value in Health 2014;17(7):A632
Chiorean 2014	Chiorean EG et al. Cost-effectiveness of nab-PACLITAXEL plus gemcitabine versus erlotinib plus gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology (2014) 32:3 SUPPL. 1 (abstr 353).
Ko 2013	Ko Y-J et al. A cost-utility analysis of gemcitabine plus nab-PACLITAXEL in metastatic pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology (2013) 31:15 SUPPL. 1 (abstr e17569).

Analiza wpływu na budżet

20/2015/DGL	Zarządzenie Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r
21/2015/DGL	Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015
Obwieszczenie MZ (maj 2015)	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
Obwieszczenie MZ (wrzesień 2015)	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTOK 2014	Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, aktualizacja na dzień 17.12.2014 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_2014.pdf , dostęp 02.10.2015
ESMO 2015	Ducieux M., et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v56–v68, 2015
NCCN 2015	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf , dostęp 02.10.2015
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics. Cost effectiveness of nab-paclitaxel (Abraxane®) + gemcitabine as a combination therapy for metastatic pancreatic cancer in Ireland, eligible for reimbursement as a hospital only product. http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/03/NCPE-Nab-Pac-Web-summary.pdf
PBAC, 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Paclitaxel-Nanoparticle Albumin Bound. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/paclitaxel-psd-03-2014.pdf .
pCODR 2014	pan-Canadian Oncology Drug Review Final Recommendation. Nab-paclitaxel (Abraxane) for Pancreatic Cancer. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-rec.pdf
PTAC 2015	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Nab-Paclitaxel for first-line treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas, in combination with gemcitabine. https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2015-02.pdf .
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. Paclitaxel formulated as albumin bound nanoparticles 5mg/mL powder for suspension for infusion (Abraxane). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel_albumin_Abraxane_RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf

AWMSG 2014	All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation – 2414. Paclitaxel albumin-bound nanoparticles®) 5 mg/ml powder for suspension for infusion. September 2014. http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber.jsessionid=177272dd3307ccfd9dfb012869a4?resId=1461 .
HAS 2014	Haute Autorité de santé. Transparency Committee Opinion. ABRAXANE 5 mg/ml, powder for suspension for infusion. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/abraxane_en_ct13616_val.pdf

Pozostałe publikacje

	Charakterystyka Produktu Leczniczego	Abraxane
ChPL Abraxane	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf , dostęp z 23.09.2015	
Labelling Abraxane	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021660s041lbl.pdf ,	dostęp 14.10.2015
Rejestr KE	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h428.htm ,	dostęp 01.10.2015
SRP nr 230/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nab-paklitakselu (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/167/SRP/U_27_457_140728_stanowisko_230_nab-paklitaksel_chem_niest.pdf , dostęp 01.10.2015	
Rek nr 180/2014	Rekomendacja nr 180/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25, C25.0, C25.8, C25.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/167/REK/RP_180_2014_nab-paklitaksel.pdf , dostęp 01.10.2015	
Raport AOTM-BP-431-21/2014	Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-BP-431-21/2014 'Nab-paklitaksel (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25, C25.0, C25.8, C25.9', http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/167/RPT/AOTM-BP-431-21-2014_nab-paclitaxel_01.pdf	
Rejestr CSIOZ	http://icd10.pl/index5.php , dostęp 01.10.2015	
ICD-10 WHO	http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C15-C26 , dostęp 01.10.2015	
KRN	http://onkologia.org.pl/nowotwory-trzustki/ , dostęp 02.10.2015	
Szczeklik 2015	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015	

