

Rekomendacja nr 86/2015

z dnia 5 listopada 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Abraxane (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu
z albuminą) w ramach programu lekowego: „Leczenie
zaawansowanego raka trzustki (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)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abraxane (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka trzustki (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)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej w ramach katalogu B.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla rekomendowania objęcia produktu leczniczego Abraxane (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) finansowaniem ze środków publicznych.

Wyniki niezaślepionego badania klinicznego słabej jakości wskazują na nieznacznie większą skuteczność w odniesieniu do wydłużenia życia leczonych, terapii nab-paklitakselem stosowanym w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do monoterapii gemcytabiną w leczeniu chorych na raka gruczołowego trzustki z przerzutami. Ponadto w badaniu odnotowano polineuropatię obwodową u relatywnie wysokiego odsetka chorych leczonych nab-paklitakselem w porównaniu do grupy kontrolnej (52% vs 5% pacjentów). W badaniu nie uwzględniono oceny jakości życia chorych, a leczenie zaawansowanego raka trzustki jest leczeniem paliatywnym, więc wpływ na jakość życia pacjenta jest w tym przypadku jednym z podstawowych celów terapii.

Niewielki zysk kliniczny w połączeniu z wysokimi kosztami leczenia nab-paklitakselem sprawia, że wnioskowana technologia nie jest technologią kosztowo efektywną. Efektywność kosztowa ocenianej terapii może być osiągnięta jedynie przy założeniu, że będzie ona stosowana u tych chorych, którzy mają krótką oczekiwaną długość życia. Wobec wątpliwości

- schemat dwulekowy: fluorouracyl z folinianem wapniowym;
- schemat dwulekowy: gemcytabinę z erlotynibem;
- chemioterapia wielolekowa - schemat FOLFIRINOX (irinotekan, oksaliplatyna, fluorouracyl, folinian wapniowy). Przy czym założenia włączenia do programu lekowego z nabpaklitakselem, wykluczają możliwość zastosowania schematu FOLFIRINOX.

Obecnie w Polsce finansowane są 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 ramach katalogu chemioterapii następujące substancje: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, mitomycyna, okreotyd, oksaliplatyna, winblastyna, winkrystyna i winolobina.

Opis wnioskowanego świadczenia

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. Ponadto paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.

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 in vitro wykazały, że obecność albuminy w produkcie Abraxane usprawnia transport paklitakselu przez komórki śródbłonka. 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. secreted protein acidic rich in cysteine), które wiąże się z albuminą.

Wśród wskazań zarejestrowanych dla nab-paklitakselu (produkt leczniczy Abraxane) wymienia się:

- leczenie 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 – stosowanie nab-paklitakselu w monoterapii;
- leczenie pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych – nab-paklitaksel stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną;
- leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii – nab-paklitaksel stosowany w skojarzeniu z karboplatyną.

Wnioskowane wskazanie dotyczy zastosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną jako leczenie pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych chorych w porównaniu z gemcytabiną w monoterapii oparto na 1 randomizowanym badaniu klinicznym III fazy MPACT porównujące terapię skojarzoną nab-paklitaksem z gemcytabiną (nP+G) w porównaniu z monoterapią gemcytabiną (G) w populacji chorych na przerzutowego raka trzustki. Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o analizę ITT (ang. intention-to-treat) – wszyscy zrandomizowani pacjenci: nP+G – 431, G – 430. W odniesieniu do bezpieczeństwa, przeprowadzono analizę TP – zrandomizowani pacjenci, którzy byli rzeczywiście leczeni w badaniu: nP+G – 421, G – 402. W badaniu było 38 pacjentów nie leczonych, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu po ujawnieniu wyników randomizacji. Ostatecznie liczba pacjentów włączonych do badania w grupie przyjmującej schemat dwulekowy wynosiła 420, a monoterapię gemcytabiną stosowało 403 chorych. 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. Mediana czasu trwania leczenia w grupie nP+G wyniosła 3,9 miesiąca, a w grupie G – 2,8 miesiąca. Jakość badania MPACT oceniono na 2/5 pkt w skali Jadad.

W badaniu, w odniesieniu do analizy skuteczności, przedstawiono m.in. wyniki dla mediany czasu przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), mediany czasu wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR), a także czasu do niepowodzenia leczenia (ang. time to treatment failure, TTF).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

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 do 42 miesiąca).

W populacji ITT mediana przeżycia wyniosła 8,7 miesięcy (95% przedział ufności [CI], 7,89 do 9,69) w grupie n-P+G w porównaniu do 6,6 miesięcy (95% przedział ufności [CI], od 6,01 do 7,20) w grupie G (HR=0,72, 95% CI, od 0,62 do 0,83, p <0,001).

W punkcie czasowym, w którym 25% pacjentów było żywych, przeżycie było istotnie statystycznie dłuższe w grupie nP+G niż w grupie G (mediana OS: 14,8 miesiąca (95% przedział ufności [CI], od 13,93 do 15,64) vs 11,1 miesiący (95% przedział ufności [CI] od 10,12 do 12,39).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana PFS w ocenie niezależnej była znacznie dłuższa w grupie leczonej nP+G niż w grupie G, z medianą 5,5 miesiąca (95% CI, 4,5 do 5,9) w porównaniu do 3,7 miesięcy (95% CI, 3,6 do 4,0) odpowiednio (HR=0,69, 95% CI, 0,58 do 0,82, p<0,001).

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.

Współczynnik przeżycia wolnego od progresji po 1 roku wynosił 16% w grupie nP+G, w porównaniu z 9% w grupie G. Mediana przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza wynosiła 5,3 miesiąca (95% CI, od 4,4 do 5,5), dla nP+G w porównaniu do 3,5 miesięcy (95% CI, od 3,2 do 3,6) dla G (HR=0,61, 95% CI, 0,52 do 0,71, $p<0,001$)

Współczynnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Współczynnik obiektywnych odpowiedzi według niezależnej oceny był znacząco wyższy dla grupy nP+G niż dla grupy G (23% [95% CI: od 19 do 27] w porównaniu z 7% [95% CI, od 5 do 10], $p<0,001$; RB=3,19 [95% CI, 2,18 do 4,66]).

Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby (potwierdzona odpowiedź całkowita lub częściowa lub stabilizacja choroby przez ≥ 16 tygodni) wynosił 48% (95% CI, od 43 do 53) w grupie nP+G i 33% (95% CI, 28 do 37) w grupie G.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia, według niezależnej oceny, wyniosła 5,1 miesiąca (95% CI, od 4,1 do 5,5) dla grupy nP+G, w porównaniu do 3,6 miesięcy (95% CI, od 3,5 do 3,9) dla grupy G (HR=0,70, 95% CI, od 0,60 do 0,80, $p<0,001$).

Redukcja poziomu CA19-9

W grupie nP+G istotnie statystycznie częściej niż w grupie G obserwowano redukcję poziomu CA19-9 o co najmniej 20% (61% vs 44% przy $p<0,001$) oraz o co najmniej 90% (31% vs 14% 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 – medianę przeżycia 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, $p<0,001$).

Bezpieczeństwo

W badaniu zaobserwowano:

- nP+G w porównaniu do stosowania G zwiększał odsetek neutropenii, leukopenii, zmęczenia, neuropatii obwodowej oraz biegunki w jakimkolwiek stopniu nasilenia u wszystkich pacjentów ogółem oraz u tych z lepszym i gorszym stanem sprawności wg stanu sprawności wg Karnofskiego - KPS (za wyjątkiem leukopenii, która w grupie osób z KPS 90-100 występowała u podobnego odsetka chorych w grupie nP+G i G);
- nie zaobserwowano różnic między stosowaniem nP+G i G w odniesieniu do odsetka anemii i trombocytopenii w jakimkolwiek stopniu u wszystkich pacjentów ogółem oraz u tych z lepszym i gorszym stanem sprawności wg KPS;
- nie zaobserwowano wpływu początkowego KPS na częstość i nasilenie występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych;
- zaobserwowano znacznie częstsze występowanie w każdym stopniu nasilenia (oprócz 4 stopnia) neuropatii obwodowej w grupie nP+G niż w grupie G;
- mediana czasu zaobserwowania neuropatii 3 stopnia wynosiła 140 dni w grupie nP+G i 113 w grupie G, a mediana czasu do polepszenia o jeden stopień – odpowiednio 21 dni i 29 dni;
- mediana czasu do polepszenia neuropatii obwodowej do przynajmniej 1 stopnia wyniosła 29 dni w grupie nP+G i nie została osiągnięta w grupie G;

- spośród pacjentów, u których zaobserwowano neuropatię w 3 stopniu, 44% z nich powróciło do przyjmowania nP;
- nie zaobserwowano w żadnej z grup neuropatii 4 stopnia;
- gorączka neutropeniczna występowała u 3% pacjentów z grupy nP+G oraz u 1% pacjentów z grupy G;
- sepsę w dowolnym stopniu nasilenia raportowano u 5% pacjentów z grupy nP+G i u 2% pacjentów z grupy G;
- zapalenie płuc raportowano u 4% pacjentów z grupy nP+G i 1% w grupie G.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Abraxane były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów/ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Skuteczność praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla skuteczności praktycznej.

Ograniczenia

Wskazać należy, że wiarygodność i niepewność oszacowań w analizie klinicznej wnioskodawcy, istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- W badaniu MPACT brali udział pacjenci z przerzutami do narządów odległych i do takich pacjentów odnoszą się wyniki tego badania. Przedstawiony program lekowy nie określa precyzyjnie czy grupa chorych określonych w badaniu u których osiągnięto najlepsze efekty leczenia będzie objęta tym leczeniem.
- Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 2 punkty w skali Jadad. Należy mieć na uwadze że pacjenci i lekarze wiedzieli jaki dokładnie przyjmują schemat leczenia, a co za tym idzie, czy otrzymują leczenie z nab-paklitakselem. Brak zaślepienia może wpływać na ocenę efektów leczenia.
- Ocena efektywności klinicznej nab-paklitakeslu stosowanego w terapii z gemcytabiną opiera się tylko na jednym badaniu RCT.
- W badaniu MPACT nie analizowano jakości życia chorych, czyli wskaźnika, który jest istotny dla określenia rzeczywistej wartości każdej metody postępowania o charakterze paliatywnym. Może to mieć znaczenie przy zaobserwowanej wyższej częstości występowania neutropenii, objawów zespołu zmęczenia i obwodowej neuropatii.
- Analiza poziomu CA19-9 (ang. *carbohydrate antigen 19-9* – marker nowotworowy często wykrywany u pacjentów z rakiem trzustki) i analiza odpowiedzi radiologicznych nie zostały przeprowadzone u wszystkich pacjentów włączonych do badania ze względu na brak odpowiednich danych. Ponadto ocena CA19-9 i NLR (ang. *neutrophil-to-lymphocyte ratio* – współczynnik neutrofilii do limfocytów) nie były zaplanowane w protokole badania. Analiza NLR nie dotyczyła wszystkich pacjentów, a jedynie ich części.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme). Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii nab-paklitakselm przeprowadzono wykorzystując technikę analityczną kosztów-użyteczności (ang. cost–utility analysis, CUA) oraz kosztów-efektywności (ang. cost–effectiveness analysis, CEA). Porównywano stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną z zastosowaniem monoterapii gemcytabiną. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego. W analizie uwzględniono koszty nab-paklitakselu, gemcytabiny i pozostałych leków stosowanych w II linii [REDACTED] leczenia paliatywnego, podania leków, monitorowania i koszty leczenia działań niepożądanych.

W ramach stosowanych dalszych linii leczenia uwzględniono podawanie schematu [REDACTED]

oraz leczenie paliatywne.

Przeprowadzona analiza wnioskodawcy wykazała że stosowanie nab-paklitakselu w miejsce gemcytabiny jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR dla porównania nab-paklitaksel 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 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.

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 proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy 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.

Wskazać jednak należy, że na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- W analizie przyjęto dziesięcioletni horyzont czasowy. Jest to maksymalny horyzont czasowy, który przyjmowano również w innych analizach. Biorąc pod uwagę, że 5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem trzustki wynosi do 5%, założenie o 10-letnim horyzoncie ogranicza wiarygodność oszacowań, gdyż jest niespójne z czasem przeżycia pacjentów;
- Nie podano źródła danych dla określenia wartości powierzchni ciała;
- Stosowanie dawek substancji leczniczych w poszczególnych schematach w II linii leczenia oparto na podstawie opinii eksperta;
- 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 podstawowej wnioskodawca założył, że pacjenci nie przyjmują pełnych dawek leków zgodnie ze schematem określonym w ChPL. Wariant ten testowano w ramach analizy wrażliwości (parametry te wpływały w dużym stopniu na zmianę wyników ICUR i ICER). 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). Takie postępowanie miało wpływ na uzyskanie mniejszych kosztów leków oraz ich podawania;
- Dane dotyczące utraty użyteczności pochodziły z badań przeprowadzonych na populacji pacjentów innymi chorobami:
 - 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne (RCT) dowodzące przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii nab-paklitakselem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił 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.

Liczba chorych została oszacowana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2012, które ekstrapolowano na lata 2013-2018. Określono liczbę pacjentów stosujących terapię z zastosowaniem nab-paklitakselu na 433 w pierwszym roku refundacji, 872 osoby w 2 roku i 1095 w 3 roku refundacji w ramach scenariusza nowego.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Abraxane i założeniu, że wszyscy pacjenci będą leczeni przez cały rok, spowoduje to 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 wzrost oraz [redacted] PLN w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Objęcie refundacją leku Abraxane spowoduje wzrost kosztów (w nawiasie koszt nP+G) 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

Na podstawie danych z NFZ Agencja przeprowadziła obliczenia własne przyjmując założenia: liczba pacjentów objętych wnioskowanym leczeniem w wysokości: 365 pacjentów w każdym roku analizy (maksymalna wartość z podanych przez NFZ danych za lata 2013-2015, maksymalne przejście 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/ [] PLN 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/ [] PLN z perspektywy NFZ oraz 14 415 966/ [] PLN z perspektywy wspólnej.

Wpływ na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także źródła danych.

- Tempo i wielkość przejmowania rynku gemcytabiny stosowanej w monoterapii przyjęto na podstawie opinii ankietowanych ekspertów. Nie podano w analizach wnioskodawcy liczby ekspertów, którzy udzielili odpowiedzi.
- Nie uzasadniono oszacowania populacji na podstawie liczby zgonów w danym kodzie ICD-10.
- We wniosku przedstawiono dane dla dwóch lat, a analiza wpływu na budżet została wykonana w 3-letnim horyzoncie czasowym.
- W toku prac nad analizą weryfikacyjną analiz wnioskodawcy wystąpiono o dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Otrzymane dane wskazują na mniejszą liczbę pacjentów niż zostało to oszacowane w analizie.
- Populacja nie uwzględnia zawężenia populacji o kryteria włączenia do programu lekowego. Jedno z zawężeń dotyczące części populacji pacjentów z rakiem trzustki będących pod opieką onkologa zostało podane na podstawie ankiety eksperckiej. Brakuje informacji ilu ekspertów wydało opinię, a zmienna ta nie była przedmiotem analizy wrażliwości.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zaproponowany program lekowy zawęży populację docelową w stosunku do zapisów wniosku refundacyjnego oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Abraxane poprzez wskazanie kryteriów kwalifikacji. Program nie uwzględni kodu nadrzędnego (C25).

Ze względu na fakt, że jest jedno badanie MPACT odnoszące się do skuteczności wnioskowanej technologii należy rozważyć takie określenie zapisów programu lekowego, aby populacja chorych objęta leczeniem była możliwie zbieżna z tą z badania:

- wpisanie w kryteriach kwalifikacji konieczności potwierdzenia rozpoznania histologicznego i cytologicznego gruczolaka trzustki z przerzutami, a w kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie – nowotworu wysp trzustkowych;
- leczenie pacjentów z rozpoznanymi przerzutami do narządów odległych;
- w kryteria kwalifikacji do programu należy dopisać konieczność rozpoznania przerzutów odległych w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- stan sprawności pacjentów wg KPS określone na 70 i więcej;

- pacjent może być leczony nab-paklitakselem do czasu wykazania progresji.

W opinii ekspertów klinicznych ds. onkologii klinicznej:

- w zapisach programu znajduje się informacja o zakończeniu leczenia w przypadku braku obiektywnej odpowiedzi – zdaniem eksperta stan stabilizacji choroby ze znacznym zmniejszeniem lub ustąpieniem objawów przy dobrej tolerancji pacjenta powinno być wskazaniem do kontynuacji leczenia
- leczenie powinno być kontynuowane u chorych z obiektywną odpowiedzią, stabilizacją zmian oraz jednoczesnym zniesieniem lub złagodzeniem objawów dłużej niż 2 tygodnie, nie powinno być kończone po 2 cyklach leczenia. Przy tym założeniu należałoby spodziewać się wydłużenia czasu terapii i wzrostu kosztów refundacji.
- W kryteriach kwalifikacji do programu lekowego wartość stężenia hemoglobiny większa niż 10 g/dl powinno być zmienione na takie jakie były w badaniu MPACT – większa niż 9 g/dl.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Zaproponowano wprowadzenie do refundacji odpowiedników dla produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) dostępnego w ramach programu lekowego, co spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie. Wybór leku jest związany ze zbliżającym się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji (28 sierpnia 2015 r.), dlatego też oszczędności będą generowane od 2016 r.

Wnioskodawca wykazał, że wdrożenie zaproponowanego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: 63,96 mln zł. rocznie co skompensuje wydatki NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Abraxane w ramach wnioskowanego programu lekowego

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne wydane przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2015), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2014) i European Society for Medical Oncology (ESMO 2015).

We wszystkich odnalezionych dokumentach zaleca się stosowanie gemcytabiny z nab-paklitakselem. W rekomendacji ESMO 2015 wskazuje się na stosowanie gemcytabiny z nab-paklitakselem w wybranych grupach pacjentów (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-paklitakselem [II, B]; u pacjentów ze stanem sprawności 2 i/lub poziomem bilirubiny przekraczającej 1,5 raza górną granicę normy można rozważyć monoterapię gemcytabiną [I, A]; 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-paklitakselem [I,A].).

Odnaleziono 7 ocen finansowych wydanych przez: Scottish Medicines Consortium (SMC 2015), Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2015), National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2014), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR 2014), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2014), Haute Autorité de Santé (HAS 2014), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2014).

Opinie wydane przez SMC 2015, AWMSG 2014 i HAS 2014 są pozytywne.

W przypadku rekomendacji pCODR 2014, PBAC 2014 ich autorzy ograniczają zastosowanie leku Abraxane. Komitet ekspertów pCODR rekomenduje objęcie refundacją nab-paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia pacjentów z lokalnie zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem trzustki. Autorzy zaznaczają, że refundacja powinna dotyczyć pacjentów z KPS 100-70 (lub ECOG PS 0-2) zależne na podniesieniu kosztowej-efektywności do akceptowalnego poziomu. Stwierdzono także, że nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną nie może być oceniony jako kosztowo-efektywny w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii przy zaproponowanej cenie. PBAC pozytywnie opiniuje wpisanie na listę nab-paklitakselu jedynie we fiole 100 mg, ze względu na to, że powinien być dostępny jedynie w pod specjalnymi ustaleniami zgodnie z sekcją 100 (efektywne finansowanie chemioterapii). PBAC uznał, że nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną prowadzi u części pacjentów do poprawy efektywności w stosunku do monoterapii gemcytabiną.

W rekomendacjach PTAC 2015 i NCPE 2014 autorzy negatywnie oceniają wnioskowaną technologię. W dokumencie PTAC 2015 zwraca się uwagę, że uzyskane korzyści w leczeniu nie są wystarczające aby określić je jako klinicznie istotne i wystarczające na to by wydać opinię pozytywną.

Z danych dostarczonych we wniosku przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Abraxane:

- Jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano).
- Pełna refundacja (100%) ma miejsce w 6 krajach (Austria, Dania, Finlandia, Niemcy, Norwegia, Wielka Brytania).
- We wszystkich krajach, w których refundowany jest wnioskowany lek stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.08.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1731.2015.4.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Abraxane (paklitaxel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą), proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiołka, 100mg, kod EAN: 5909990930265; w ramach programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka trzustki (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)" na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 139/2015 z dnia 2 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Abraxane (paklitaxel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą), kod EAN: 5909990930265, w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr nr 139/2015 z dnia 2 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Abraxane (paklitaxel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą), kod EAN: 5909990930265, w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych

2. Analiza Weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-40/2015 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Abraxane (paklitaxel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą) w ramach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka trzustki (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).
3. A. Rogowska, Gruczolakorak trzustki. Pancreatic adenocarcinoma. Borgis - Postępy Nauk Medycznych 2/2009, s. 123-130; <http://www.czytelniamedyczna.pl/3088,gruczolakorak-trzustki.html>