

Rekomendacja nr 33/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „I linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”

Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego „leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychylił się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż po uwzględnieniu nowej, zaproponowanej przez producenta ceny produktu leczniczego pemetreksed, zasadne jest finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej „pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, w ramach programu zdrowotnego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Zmiana warunków cenowych spowodowała, iż stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatiną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest efektywne i użyteczne kosztowo w NDRP wielkokomórkowym (w porównaniu do schematu gemcytabina z cisplatiną), a w populacji z NDRP gruczolowym wartość ICER zbliżyła się do przyjętego progu opłacalności.

Ponadto, rekomendacje kliniczne wskazują, iż pemetreksed jest interwencją stosowaną w I linii leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym NDRP wielkokomórkowym lub gruczolakorakiem o ugruntowanej pozycji i umieszczenie go w programie terapeutycznym spełni oczekiwania środowiska onkologicznego w Polsce.

Problem zdrowotny

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne, stanowiące około 95% wszystkich raków płuca — drobnokomórkowy (ok. 15%), i rak niedrobnokomórkowy (NDRP), w którym wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczolowy (ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca), oraz rak wielkokomórkowy (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca).²

Podstawową cechą różnicującą nowotwory drobno- i niedrobnokomórkowe jest podatność na chemioterapię.

Raki niedrobnokomórkowe należą do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia.

Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się natomiast szczególnie szybkim wzrostem, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów oraz znaczną podatnością na chemioterapię, która stanowi podstawową metodę leczenia tego nowotworu.²

Rozpoznanie raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-UICC (International Union Against Cancer; UICC 2009), poprzez ocenę stanu:

- guza pierwotnego (cecha T); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, EUS (przezprzełykowa ultrasonografia), EBUS (endobronchial ultrasonography – przezoskrzelowa ultrasonografia);
- narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M); stosowane metody diagnostyczne to USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu (DRP- zawsze / NDRP - gdy podejrzenie kliniczne), scyntygrafia kości (DRP - planowane leczenie skojarzone / NDRP - podejrzenie kliniczne), obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, (DRP - planowane leczenie skojarzone / NDRP - nigdy w rutynowym postępowaniu), PET (positron emission tomography) - pozytonowa tomografia emisyjna, BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich.²

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, a także niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe), oraz czynników genetycznych.²

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych), ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył.² Choroba może również przebiegać bezobjawowo.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów.

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, stan sprawności pacjenta i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II, IIIA wynosi odpowiednio 50-70%, 30-50% i 10-30%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV), mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca jest zależne od stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego pacjenta. Metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne w uzasadnionych przypadkach kojarzone z innymi metodami leczenia takimi, jak radio- lub chemio- terapia przed- lub pooperacyjna. Do leczenia operacyjnego kwalifikują się pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, u których w przeprowadzonej czynnościowej ocenie układu oddechowego i badaniu układu sercowo-naczyniowego nie stwierdzono przeciwwskazań.²

Celem chemioterapii paliatywnej jest zmniejszenie dolegliwości i objawów, poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia. W przypadku chemioterapii I linii zaawansowanego NDRP - zalecanej u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń, u których ponadto możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie - obowiązują schematy 2-lekowe z zastosowaniem pochodnej platyny (cisplatyna, karboplatyna), natomiast u chorych nie kwalifikujących się do

chemioterapii skojarzonej możliwa jest chemioterapia jednolekowa preparatem III generacji. Leczenie powinno obejmować 3-4 cykle, a u chorych ze stwierdzoną regresją w wyniku zastosowanego postępowania kontynuacja leczenia do 6 cykli. U pozostałych chorych zaleca się zastosowanie terapii jednolekowej. Do chemioterapeutyków stosowanych w grupie chorych z NDRP należą, poza pochodnymi platyny, alkaloidy barwinka vinca minor (windezyna, winblastyna), ifosfamid, mitomycyna. Obecnie dodatkowo wprowadzone zostały taksoidy (paklitaksel, docetaksel), gemcytabina oraz winorelbina, a z grupy leków wykazujących działanie ukierunkowane selektywnie na tkankę nowotworową inhibitory TK-EGFR - gefitynib i erlotynib.²

Po okresie remisji lub stabilizacji choroby u wszystkich chorych dochodzi do progresji, co często jest wskazaniem do podejmowania jedynie objawowego leczenia. W grupie pacjentów, u których po pierwotnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny uzyskuje się odpowiedź obiektywną, czas do progresji choroby od momentu wcześniej zakończonego leczenia wynosi ≥ 3 miesiące, nie występują nasilone objawy toksyczności wcześniejszego leczenia i utrzymuje się dobry stan sprawności, istnieje możliwość zastosowania chemioterapii II linii.²

Polska Grupa Ekspertów (2010), wskazuje, że chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP powinna być stosowana u chorych spełniających następujące warunki:

- stopień zaawansowania IV lub IIIB, nie kwalifikujący się do paliatywnej radioterapii;
- stopień sprawności 0 lub 1 wg klasyfikacji WHO oraz u wybranych chorych stopień 2;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie;
- niewielki ubytek lub prawidłowa masa ciała;
- nieobecność współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie zaplanowanego leczenia.

Zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatyny i leku III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed). Nie powinno się przekraczać 4 cykli leczenia, z wyjątkiem chorych, u których w kolejnych badaniach stwierdza się postępującą odpowiedź; w tej grupie można podać dodatkowe dwa cykle. U chorych na niepłaskonabłonkowego raka (szczególnie gruczolakoraka), można rozważyć zastosowanie w I linii leczenia schematu zawierającego cisplatynę i pemetreksed. Chorzy w wieku > 70 lat i w stanie sprawności 0-1 wg skali WHO mogą otrzymać wielolekową chemioterapię (w tym schematy bez udziału pochodnych platyny), a wybrani chorzy w stopniu 2 – jednolekową chemioterapię. W trakcie chemioterapii konieczne jest wykonywanie, co dwa cykle, badań oceniających obiektywną odpowiedź na leczenie. Pierwszą ocenę należy przeprowadzić nie później niż po podaniu dwóch cykli. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań.²

Polska Unia Onkologii (PUO, 2009), „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV” zastrzega, że zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe pod warunkiem spełnienia wszystkich następujących warunków:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda–WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky’ego);
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek $\leq 10\%$ w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie;
- nieobecność poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia;
- wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo–naczyniowego i oddechowego;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi tak, aby kontynuować leczenie tylko u chorych odnoszących z niego obiektywną korzyść.

Chorzy, którzy nie spełniają powyższych warunków, powinni być leczeni objawowo lub poddawani paliatywnej radioterapii.

Standardem w I linii terapii zaawansowanego NDRP są schematy 2-lekowe oparte na pochodnych platyny tj. zawierające cisplatynę (ewentualnie karboplatynę - u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny) oraz lek cytotatyczny trzeciej generacji taki, jak: winorelbina, gemcytabina, docetaksel lub paklitaksel. Spośród aktualnie stosowanych terapii jedynie

w przypadku pemetreksedu wskazanie odnosi się do konkretnego podtypu histologicznego NDRP (od 2008 r. NDRP niepłaskonabłonkowy).²

Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych², w polskiej praktyce w I linii leczenia NDRP stosuje się następujące schematy: docetaksel w monoterapii, cisplatyna+gemcytabina, cisplatyna+docetaksel, cisplatyna+winorelbina, cisplatyna+pemetreksed, karboplatyna+gemcytabina, cisplatyna+etopozyd, karboplatyna+paklitaksel.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Pemetreksed jest lekiem przeciwnowotworowym o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzającym podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek.³

Wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych.³

W leczeniu I linii NDRP stosuje się pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną (500 mg/m² powierzchni ciała). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w 21-dniowym cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc (podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu).³

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, przed podaniem pemetreksedu, pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów oraz suplementację witaminową (doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek, domięśniowo witaminę B12).²

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania:

- u nie leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej,
- jako leczenie I rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.³

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować jednoczesne stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu.³

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie II rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.³

Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®).

Populację docelową stanowią chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, którzy nie byli wcześniej poddawani chemioterapii (leczenie I linii).²

Wg opinii ekspertów² populacja pacjentów otrzymujących chemioterapię pierwszej linii leczenia szacowana jest na od 2000 do 7000 osób.²

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w ostatnich kilku latach rak płuca jest rozpoznawany u niemal 16 000 mężczyzn i niemal 5000 kobiet. Faktyczna liczba osób z NDRP może być większa, gdyż u ok. 1/3 pacjentów nie wpisano w karcie zgłoszenia nowotworu typu morfologicznego. Zakładając, że częstość występowania NDRP i DRP wśród nieokreślonych typów histologicznych jest podobna, jak u tych pacjentów, u których określono typ morfologiczny, można szacować, że ok. 15

000 zachorowań na raka płuca to zachorowania na NDRP, ok. 3 800 to zachorowania na SCLC i ok. 30 to zachorowania na mięsaki.²

Według danych NFZ liczebność populacji z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w latach 2007 – 2009 wyniosła odpowiednio 15 569, 16 267 i 11 247 osób.

Producent oszacował populację pacjentów ze wskazaniem leczenia w I linii niepłasko nabłonkowego raka płuc na poziomie NDRP 4 528.²

Pemetreksed jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (załącznik nr 1f do zarządzenia Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. ze zmianami), we wskazaniach: C34.X nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: C34.0 oskrzele główne, C34.1 płąt górny płuca lub oskrzele płatowe górne, C34.2 płąt środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe, C34.3 płąt dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne, C34.8 zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, C34.9 oskrzele lub płuco, nie określone; C45.X międzybłoniak: C45.0 międzybłoniak opłucnej, C45.1 międzybłoniak otrzewnej, C45.2 międzybłoniak osierdzia, C45.7 międzybłoniak innych umiejscowień, C45.9 międzybłoniak, nie określony.²

Odniesienie się do zapisów proponowanego zleceniem MZ programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w zakresie związanym z przedmiotową technologią

Rekomendując finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej, pemetreksed (Alimta®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, Prezes widzi potrzebę podkreślenia, co następuje:

- Program uwzględnia wyłącznie zastosowanie pemetreksedu w schemacie z cisplatyną. Tymczasem, zgodnie z rekomendacjami (np. NCCN 2011, PUO 2009), użycie karboplatyny w skojarzeniu z lekami III generacji stosowanymi w I linii NDRP można rozważyć u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.
- Do programu włączeni mogą zostać wyłącznie pacjenci z PS 0-1, tymczasem wytyczne m.in. Polskiej Grupy Ekspertów wskazują na możliwość zastosowania monoterapii u wybranych pacjentów z PS 2.
- Zgodnie z zapisami programu (pkt 3.2.4. Ocena odpowiedzi; 4. Monitorowanie programu), konieczne jest uruchomienie rejestru raka płuca tzw. SMPT – Niedrobnokomórkowy Rak Płuca, udostępnionego za pomocą aplikacji internetowej przez oddziały wojewódzkie NFZ. Jest to punkt programu, za który odpowiedzialny będzie NFZ. W przesłanej opinii NFZ do projektu programu, Fundusz nie odniósł się do tej kwestii.
- Program zakłada wyłączenie pewnych substancji z katalogu chemioterapii i włączenie ich do finansowania w ramach programu zdrowotnego. Są to dwa odrębnie kontraktowane przez NFZ zakresy świadczeń, które mają odrębne umowy z płatnikiem. Ze względu na znaczne kwoty wskazywane w analizach wpływu na budżet przeznaczane na leczenie pacjentów z NDRP może istnieć konieczność przesunięć finansowych w ramach budżetów przeznaczanych przez NFZ na kontraktowanie tych świadczeń. Może to również spowodować ograniczenie dostępności pacjentów do leczenia w ramach programów zdrowotnych. W swojej opinii do programu Fundusz nie odniósł się do tej kwestii.²

Ponadto, Prezes Agencji przychyliła się do uwag Prezesa NFZ, iż brak jest jasnych kryteriów kwalifikujących pacjentów do leczenia danym produktem leczniczym w określonym rzucie leczenia, co oznacza, iż nie określono, co stanowi podstawę podjęcia decyzji dotyczącej wyboru danej opcji terapeutycznej. W opisie programu nie zostało również doprecyzowane, co oznacza I i II linia leczenia, czy uwzględnia się stosowane wcześniej schematy lekowe finansowane w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii*.

Efektywność kliniczna

Analiza została wykonana w celu określenia efektów klinicznych stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w terapii I linii NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu

płaskonabłonkowa, w porównaniu do wybranych komparatorów (schemat chemioterapii oparty na gemcytabinie i cisplatinie, winorelbina i cisplatinie oraz docetakselu i cisplatinie).²

Analizowaną populację, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną, stanowili chorzy z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczeni chemioterapią I linii.²

Należy mieć na uwadze, że podstawą analizy jest próba kliniczna bez zaślepienia z hipotezą badawczą typu non-inferiority, w której nie oceniono jakości życia pacjentów. Oszacowania wykonane dla populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania w materiałach podmiotu odpowiedzialnego odniesiono do populacji ITT. W porównaniach pośrednich wykorzystano badania RCT różniące się okresem obserwacji, charakterystyką i liczebnością populacji, co również obniża wartość przeprowadzonej analizy.²

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie (PEM/CISP vs GEM/CISP), oraz pośrednie (PEM/CISP vs VNB/CISP), metodą Buchera z wykorzystaniem wspólnego komparatora (schemat GEM/CISP). Z porównania pośredniego wykluczone zostały badania, w których: zastosowano inne dawki leków w grupach kontrolnych, u większości pacjentów w badaniu histologia raka płuc była w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, badanie przeprowadzono na populacji azjatyckiej.²

Nie wykonano porównania pośredniego dla porównania schematów PEM/CISP i DOC/CISP w leczeniu I linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa ze względu na wysoką heterogeniczność metod badań i populacji włączonej do odnalezionych prób klinicznych, w tym: brak podania typu histologicznego rozpoznania raka płuc, zastosowanie innego schematu chemioterapii w grupach kontrolnych (dawkowanie), i badanych (różna długość cyklu).²

Pemetreksed+cisplatiną vs. gemcytabina+cisplatiną:

Pemetreksed i gemcytabinę w schematach z cisplatiną porównano bezpośrednio w oparciu o 1 badanie RCT (JMBO), dla populacji ogólnej NDRP, w którym przeprowadzono planowaną analizę dla subpopulacji z podziałem na histologiczny podtyp nowotworu.²

W analizie bez podziału na podtypy histologiczne NDRP nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną a grupą przyjmującą gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatiną dla punktów końcowych: całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS). Zaobserwowano, że ryzyko zgonu w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną było istotnie niższe niż w grupie przyjmującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatiną. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku zgonu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ani w ryzyku niewystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pemetreksedu stosowanego z cisplatiną względem gemcytabiny w schemacie z cisplatiną w punktach końcowych: przeżycie całkowite bez działań niepożądanych 3/4 i 4 stopnia związanych z leczeniem, przeżycie całkowite bez wybranych działań niepożądanych 3/4 stopnia związanych z leczeniem oraz braku przeżycia 1-rocznego bez działań niepożądanych 3/4 stopnia.²

W analizie subpopulacji pacjentów ze względu na typ histologiczny nowotworu wykazano istotną statystycznie różnicę w OS i PFS na niekorzyść pemetreksedu w przypadku nowotworu płaskonabłonkowego oraz różnicę w OS na korzyść pemetreksedu w przypadku nowotworu niepłaskonabłonkowego, potwierdzoną również przy odrębnej analizie pacjentów z rakiem gruczołowym i pacjentów z rakiem wielkomórkowym. Ponadto w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną ryzyko braku odpowiedzi na leczenie było istotnie niższe niż w grupie przyjmującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatiną w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu, także w odrębnej analizie pacjentów z rakiem gruczołowym, natomiast istotnie wyższe w przypadku pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym. Mediana przeżycia całkowitego bez działań niepożądanych 3/4 i 4 stopnia związanych z leczeniem była istotnie dłuższa w grupie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.²

Pemetreksed+cisplatiną vs. winorelbina+cisplatiną:

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla populacji pacjentów z NDRP bez podziału na typy histologiczne, które wykazało brak istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej między grupą przyjmującą pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną a grupą przyjmującą winorelbina w skojarzeniu z cisplatyną dla punktów końcowych: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), brak odpowiedzi na leczenie i zgon w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Brak jest danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłatkonabłonkowym nowotworu.²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). W trakcie badań klinicznych obserwowano niezbyt częste: ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego (PEM w połączeniu z innym lekiem cytotoksycznym), przypadki zapalenia okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu, perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego), przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, czasami prowadzące do zgonu, przypadki obrzęków, zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku oraz rzadkie przypadki zapalenia wątroby. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki ostrej niewydolności nerek, przypadki zapalenia płuc po napromienianiu u pacjentów poddawanych radioterapii, przypadki występowania nawrotów objawów popromiennych u pacjentów poddanych uprzednio radioterapii, przypadki niedokrwienia obwodowego prowadzące czasami do martwicy kończyny.³

Specjalne ostrzeżenia:

- u pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem lub innym równoważnym lekiem.
- w badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny < 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tej grupy pacjentów. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub), po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.
- pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną.³

Informacje uzyskane z raportu:

Pemetreksed+cisplatyna vs. gemcytabina+cisplatyna:

W analizie bezpieczeństwa przeprowadzonej dla powyższego schematu odmienne wyniki w zależności od rozpatrywanej subpopulacji zaobserwowano w przypadku punktów końcowych: anemia i zastosowanie G-CSF/GM-CSF (istotne statystycznie różnice na korzyść schematu pemetreksed + cisplatyna w populacji ogólnej i z NDRP niepłatkonabłonkowym), anoreksja i mdłości (istotne statystycznie różnice na korzyść schematu gemcytabina + cisplatyna w populacji ogólnej i z NDRP niepłatkonabłonkowym), zastosowanie anty-emetyków (istotne statystycznie różnice na korzyść schematu gemcytabina + cisplatyna w populacji z NDRP płatkonabłonkowym).²

W analizie bezpieczeństwa bez podziału na typy histologiczne NDRP w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do grupy przyjmującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną zaobserwowano istotnie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: niedokrwistość, neutropenia, leukopenia (różnica istotna statystycznie tylko dla stopnia 3 i 4), trombocytopenia, neuropatia nerwów czuciowych, łysienie oraz istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: nudności (różnica istotna statystycznie tylko dla stopnia 3 i 4), jadłowstręt, zwiększenie stężenia kreatyniny.²

Pemetreksed+cisplatyna vs. winorelbina+cisplatyna:

Wyniki porównania pośredniego analizowane bez podziału na typy histologiczne wskazują, że w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do grupy przyjmującej winorelbina w skojarzeniu z cisplatyną występuje istotnie niższe ryzyko następujących działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia: neutropenia, niedokrwistość. Istotnie rzadziej w grupie otrzymującej schemat pemetreksed + cisplatyna obserwuje się również: łysienie, neuropatię i konieczność transfuzji płytek krwi. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść chemioterapii pemetreksed + cisplatyna wykazano w punkcie końcowym: trombocytopenia.²

Efektywność kosztowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu z cisplatyną w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii niepłaskonabłonkowej. Analizę przeprowadzono przy założeniu, że pemetreksed zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. Przyjęto 6-letni horyzont czasowy.²

W przedstawionych analizach, bazujących na poprzedniej cenie leku wykazano, że tylko w odniesieniu do NDRP wielkokomórkowego, stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, podtyp wielkokomórkowy, jest kosztowo-efektywne (ICER < 64 tys. PLN/LYG) w porównaniu do schematu gemcytabina/cisplatyna.²

Z uwagi na wprowadzenie przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji nowych warunków cenowych odnośnie przedmiotowej technologii, po uwzględnieniu przez analityków Agencji proponowanych cen pemetreksedu wykazano, że stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego NDRP jest efektywne i użyteczne kosztowo w NDRP wielkokomórkowym (ICER ok. 37 tys. PLN/LYG; ICUR ok. 80 tys. PLN/QALY). W populacji z NDRP gruczolowym wartość ICER jest zbliżona do przyjętego progu opłacalności (ICER ok. 110 tys. PLN/LYG).

Stosowanie schematu pemetreksed z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego NDRP w poszerzonej populacji z NDRP niepłaskonabłonkowym w porównaniu do schematu gemcytabina z cisplatyną nie jest kosztowo-efektywne (ICER > 187 tys. zł/LYG) ani kosztowo-użyteczne (ICUR > 354 tys. zł/QALY).²

Wpływ na budżet płatnika

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Analiza producenta dotyczy jedynie wydatków ponoszonych na leczenie I linii subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej.²

W wariantcie podstawowym analizy BIA porównano koszty finansowania pemetreksedu, gemcytabiny i winorelbiny w ramach katalogu chemioterapii z kosztami finansowania tych substancji przy założeniu finansowania pemetreksedu w ramach programu terapeutycznego. W wyniku podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania produktu leczniczego pemetreksed ze środków publicznych koszty związane z finansowaniem terapii I linii (pemetreksed, gemcytabina, winorelbina) u pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV o histologii niepłaskonabłonkowej zmniejszyły się o około 26 tys. PLN w każdym z 3 lat objętych analizą, co wynika z przyjęcia założenia o zmniejszeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia pemetreksedem przy określonych kryteriach włączenia do programu oraz mniejszym koszcie monitorowania.

Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z NDRP gruczolowym i wielkokomórkowym (koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio -19,5 tys. PLN i -4 tys. PLN).²

Wyniki wariantu dodatkowego analizy BIA wykazały, iż podjęcie decyzji o zaprzestaniu finansowania produktu leczniczego pemetreksed ze środków publicznych sprawi, iż koszty związane z finansowaniem terapii I linii u pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV o histologii

niepłaskonabłonkowej zmniejszą się o około 13 mln PLN w każdym z 3 lat objętych analizą (oszczędności z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia).

Z uwagi na wprowadzenie przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji nowych warunków cenowych odnośnie przedmiotowej technologii, po uwzględnieniu przez analityków Agencji proponowanych cen pemetreksedu wykazano, że finansowanie pemetreksedu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach obciąży płatnika publicznego kwotą około 11 mln PLN rocznie po wprowadzeniu nowej ceny produktu (według scenariusza obecnego to kwota około 15 mln rocznie).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione rekomendacje kliniczne pochodzą z 11 instytucji z 7 krajów. Większość rekomendacji (w tym polskie i amerykańskie), zaleca stosowanie jednego z dostępnych schematów z wykorzystaniem pochodnej platyny i leku III generacji (również pemetreksedu u pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym) oraz zwraca uwagę na konieczność odpowiedniej selekcji pacjentów, w tym spełnianie przez nich kryterium dobrego stanu ogólnego. Rekomendacja Prescrire 2008 określa pemetreksed, jako „nic nowego”.²

European Society for Medicines in Oncology (ESMO, 2010), uważa, że w leczeniu I linii NDRP w stadium IV, u pacjentów w dobrym stanie ogólnym schematy chemioterapii oparte o pochodne platyny przedłużają całkowite przeżycie, poprawiają jakość życia oraz kontrolę symptomów. Rekomendowane produkty lecznicze 3 generacji to: winorelbina, taksany, irynotekan, gemcytabina i pemetreksed.

U pacjentów z aktywującą mutacją EGFR w egzonie 9/21 opcją terapeutyczną są również ITK (erlotynib, gefitynib). W przypadku NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej pemetreksed jest opcją preferowaną w odniesieniu do gemcytabiny. U pacjentów starszych oraz z PS2 preferowana jest monoterapia (ze względu na skuteczność podobną do młodszej populacji zastosowanie schematu z pochodną platyny możliwe u wybranych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, jednakże wiąże się ze zwiększoną toksycnością). U pacjentów z PS 3-4 stosuje się BSC (ang. best supportive care). Schematy zawierające wyłącznie leki III generacji stanowią opcję przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny (wykazano niższy odsetek odpowiedzi i podobne przeżycie).²

Francuski Prescrire, 2009 – sygnuje rekomendację, jako „nic nowego”, gdyż nie wykazano przewagi schematów cisplatyny i pemetreksedu lub gemcytabiny, pomimo różnic w tolerancji leczenia. Według rekomendacji analiza subpopulacji pacjentów sugeruje, że pemetreksed jest mniej efektywny u pacjentów z płaskonabłonkowym typem nowotworu, podczas gdy nie wykazano wyraźnych korzyści dla pacjentów o innym typie histologicznym nowotworu.

Pemetreksed skojarzony z cisplatyną powodował mniej poważnych hematologicznych działań niepożądanych, ale więcej zaburzeń nerek, włączając ostrą niewydolność nerek. Inne rzadkie, ale poważne działania niepożądane powinny być lepiej udokumentowane.²

Hiszpański Servicio Andaluz de Salud (SAS, 2009), podkreśla w rekomendacji kluczowe znaczenie właściwego doboru pacjentów do leczenia pemetreksedem ze względu na różną efektywność w subpopulacjach o innym typie histologicznym NDRP. SAS rekomenduje zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną (maksymalnie 6 cykli) w I linii leczenia u pacjentów z NDRP w stadium IIIB (niekwalifikujących się do leczenia radykalnego) lub IV, w stopniu sprawności ECOG 0-1, z odpowiednią rezerwą szpiku kostnego i klirensem kreatyniny > 45mL/min., wcześniej nie poddawanych chemioterapii, u których w oparciu o badanie histologiczne zdiagnozowano rak wielkokomórkowy (alternatywnie pemetreksed w monoterapii w II linii). Terapia pemetreksedem byłaby efektywna również w podobnych warunkach w leczeniu I linii, jeśli w oparciu o badanie histologiczne zdiagnozowano gruczolakorak, o ile koszt terapii zostanie zmniejszony o 50%.

Histologiczne rozpoznanie „rak niepłaskonabłonkowy” nie stanowi odpowiedniego kryterium do rozpoczęcia leczenia pemetreksedem.²

W Holandii College voor zorgverzekeringen (CVZ), Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) 2009 (CVZ/CFH), podkreśla wartość terapeutyczną schematu pemetreksed + cisplatyna w leczeniu I linii

miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa i zaleca uwzględnienie go w ramach polityki lekowej dotyczącej drogich leków szpitalnych. Leczenie może również obejmować cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, docetakselem lub winorelbina. U pacjentów z NDRP o histologii płaskonabłonkowej zaleca się schematy DOC/CISP, GEM/CISP i VNB/CISP, a w przypadku braku możliwości zastosowania cisplatyny - karboplatynę z paklitaksemem. Biorąc pod uwagę różnice pomiędzy grupami pacjentów z różnych badań i brak wyników bezpośrednich porównań w szczególnych grupach pacjentów, jest umiarkowanie pewne, czy schemat PEM/CISP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP jest skuteczny i / lub efektywny w odniesieniu do schematów GEM/CISP, DOC/CISP, VNB/CISP, PAX/CBP.²

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009/2010), rekomenduje terapię pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami wyłącznie w przypadku histologicznie potwierdzonego rozpoznania: gruczolakoraka i raka wielkokomórkowego. NICE podkreśla, iż schemat PEM/CISP nie jest bardziej efektywny od GEM/CISP u pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym lub o nieokreślonej histologii.²

We Włoszech - L'Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco (UVEF), Commissione Tecnica Regionale (CTR) – 2010, rekomenduje pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną w I linii NDRP o typie niepłaskonabłonkowym przy ograniczeniu leczenia do 4 cykli.²

American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2010), w leczeniu I linii NDRP w IV stopniu zaawansowania z PS 0-1 ASCO rekomenduje zastosowanie schematów zawierających cisplatynę (lepsza odpowiedź na chemioterapię, nieznacznie lepsze przeżycie), lub karboplatynę oraz lek III generacji: docetaksel, gemcytabina, irynotekan, paklitaksel, pemetreksed, winorelbina. W związku z subiektywnością oceny stanu pacjenta oraz brakiem dowodów wskazujących optymalny schemat chemioterapii eksperci ASCO nie byli w stanie zarekomendować schematu dla pacjentów z PS2.²

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2011) (USA), w leczeniu I linii pacjentów w dobrym stanie ogólnym (PS 0-1) z NDRP o histologii gruczołowej, wielkokomórkowej lub NDRP-NOS (bez określonego podtypu histologicznego), gdy stan mutacji EGFR jest nieznany lub wynik był negatywny, zaleca m.in. chemioterapię (obejmującą np. paklitaksel, docetaksel, winorelbina, gemcytabinę, etopozyd, irynotekan, ifosfamid, mitomycynę), w tym również schemat pemetreksed + cisplatyna. W leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej pemetreksed z cisplatyną jest skuteczniejszy niż gemcytabina z cisplatyną. Jednocześnie podkreśla się, iż udowodniono efektywność zarówno schematów cisplatyny, jak i karboplatyny z następującymi lekami: paklitaksel, docetaksel, winorelbina, gemcytabina, irynotekan, etopozyd, winblastyna i pemetreksed. Schematy oparte na pochodnych platyny różnią się nieznacznie pod względem toksyczności, wygodą podania i kosztem, co daje możliwość indywidualizacji terapii. Pemetreksed jest również wymieniany, jako chemioterapia stosowana po zabiegu chirurgicznym, jako chemioterapia adjuwantowa.²

National Cancer Institute USA (NCI, 2011), w oparciu o wyniki metaanaliz dla populacji z NDRP w stadium IV stwierdza, iż schematy zawierające pochodną platyny oraz winorelbina, paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, irynotekan i pemetreksed wykazują podobną efektywność pod względem przeżycia. Ze względu na różnice w rodzaju i częstości działań niepożądanych schemat chemioterapii dobiera się indywidualnie.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnalezione rekomendacje finansowe pochodzą z 5 instytucji z 4 krajów, z czego jedna rekomendacja jest negatywna (Australia). Wskazują one na wysoki współczynnik kosztów-efektywności dla pemetreksedu i konieczność zmniejszenia kosztu tej substancji. Organizacje rekomendują ograniczenie populacji docelowej pemetreksedu do pacjentów z NDRP o histologii gruczołowej bądź wielkokomórkowej, jedna nie zaleca zawężenia m.in. ze względu na niewystarczające dowody potwierdzające taką strategię.²

Haute Autorite de Sante (HAS, 2008), rekomenduje finansowanie pemetreksedu w ramach leczenia szpitalnego w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP o typie innym niż

w przeważającym stopniu płaskonabłonkowy. Jest to rozszerzenie wskazania w stosunku do rekomendacji z 2005, która dotyczyła tylko II linii leczenia NDRP i leczenia międzybłoniaka opłucnej. Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną nie jest gorszy od schematu GEM/CISP.²

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010), rekomenduje finansowanie leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa – z ograniczeniem do pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem wielkokomórkowym lub gruczolakorakiem. SMC zaleca zastosowanie max. 4 cykli leczenia. W rekomendacji powołano się na wyniki publikacji Scagliotti 2008, wykazującej u tych pacjentów dłuższe przeżycie całkowite w grupie leczonej schematem PEM/CISP w porównaniu do schematu GEM/CISP. Zwrócono również uwagę na korzyści dla pacjenta wynikające z tego, że pemetreksed podawany jest tylko przez 10 minut w pierwszym dniu cyklu leczenia, natomiast inne preparaty, np. gemcytabina – przez 30 minut w 1 i 8 dniu cyklu. W 2009 r. rekomendacja SMC była negatywna ze względu na nieprzedstawienie przez producenta wystarczająco silnego uzasadnienia ekonomicznego.²

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2010), z Australii ze względu na nieakceptowalnie wysoki współczynnik kosztów-efektywności i niepewność oszacowań, nie rekomenduje finansowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP o histologii w przeważającym stopniu niepłaskonabłonkowej (w tym „innej” i „nieznanej”).

PBAC wskazuje na:

- kliniczną potrzebę nowej terapii w leczeniu NDRP oraz zmniejszoną toksyczność pemetreksedu w porównaniu do gemcytabiny, co ma znaczenie w przypadku braku wyraźnej poprawy pod względem całkowitego przeżycia;
- efekt zdrowotny w postaci zwiększenia przeżycia o 0,9 miesiąca, jeśli w wynikach oprócz raka wielkokomórkowego i gruczolakoraka uwzględni się NDRP o „innej” lub „nieznanej” histologii (którzy nie odnoszą korzyści z leczenia pemetreksedem), przy wysokim koszcie;
- brak dowodów na uzyskanie korzyści pod względem przeżycia w przypadku schematu pemetreksed + karboplatyna (schematy z CBP i CISP stosowane z podobną częstością w Australii), jednakże możliwa poprawa jakości życia ze względu na mniejszą toksyczność; w przypadku PEM/CBP konieczne dalsze obniżenie ceny preparatu w celu uzyskania ICER w akceptowalnych granicach;
- brak możliwości ograniczenia wyboru pochodnej platyny zastosowanej w schemacie do cisplatyny ze względu na potencjalne zmniejszenie jakości życia i większe zużycie zasobów.

PBAC podkreśla konieczność podjęcia dalszych negocjacji cenowych w celu obniżenia wartości ICER z uwzględnieniem powyższych przesłanek. Wcześniejsza pozytywna rekomendacja z 2009 r. opierała się na analizie minimalizacji kosztów w porównaniu do gemcytabiny. PBAC nie zalecał różnicowania terapii ze względu typ histologiczny, jako że dowody potwierdzające tę strategię uznano za niewystarczające. Ponadto zwrócono uwagę na niepewność związaną ze specyficznością, czułością i dokładnością badań histologicznych. Sponsor nie przystąpił do realizacji zaleceń, stąd nie uwzględniono pemetreksedu na liście leków refundowanych.²

Western Australian Therapeutic Advisory Group (WATAG, 2009), zaleca finansowanie pemetreksedu w I linii leczenia NDRP, jako opcji możliwie kosztowo-efektywnej, przy zachowaniu pewnych ograniczeń. W rekomendacji podkreślono konieczność włączenia dowodów na fenotyp histologiczny nowotworu do protokołów postępowania klinicznego dla pemetreksedu.²

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, 2008), z Nowej Zelandii rekomenduje finansowanie pemetreksedu w leczeniu I linii NDRP: raka wielkokomórkowego lub gruczolakoraka pod warunkiem, że będzie to opcja porównywalna kosztowo z innymi opcjami terapeutycznymi, w tym z winorelbina, paklitakselem, gemcytabiną.²

Zgodnie z odnalezionymi przez analityka informacjami produkt leczniczy pemetreksed jest refundowany w następujących krajach: Czechy, Grecja, Słowacja, Szwajcaria, Włochy. Nie odnaleziono informacji potwierdzających finansowanie ze środków publicznych w Nowej Zelandii.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-161/GB/09), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), uzupełnionego zleceniem z dnia 16 marca 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-224/GB/10), oraz rozszerzonego zleceniem z dnia 14 czerwca 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-271/GB/10), a także doprecyzowanego pismami z dnia 9 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-347/GB/10), z dnia 24 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-355/GB/10), 5 stycznia 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-362/GB/11), 16 marca 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-398/GB/11 oraz 9 czerwca 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-7686-60/MA/11). Podstawą podjęcia działania w wyżej wymienionym zakresie jest art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz uzyskanie Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®) (w pierwszej linii leczenia).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®) (w pierwszej linii leczenia).
2. Raport AOTM-OT-0293 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Pemetreksed (Alimta®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.