



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011r.  
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)**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w pierwszej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej finansowanie produktu leczniczego pemetreksed w cenie zaproponowanej przez producenta, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, spowoduje poprawę efektywności kosztowej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca tym preparatem, nie sprowadzając jej jednak poniżej progu dla technologii efektywnych kosztowo. Za finansowaniem przemawia, przede wszystkim, utrwalone miejsce pemetreksedu stosowanego w I linii leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym NDRP wielkokomórkowym lub gruczolakorakiem w wielu rekomendacjach klinicznych i związane z tym oczekiwania środowiska onkologicznego w Polsce.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Pemetreksed (Alimta®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca” nr AOTM-OT-0293.

**Problem zdrowotny**

Nowotwór złośliwy płuca (kod ICD-10: C34–C34.9) jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Z uwagi na różny przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie, raki płuca najczęściej dzieli się na raki niedrobnokomórkowe (NDRP), stanowiące około 80% wszystkich nowotworów płuca, oraz raki drobnokomórkowe (około 20%). W grupie NDRP wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%) oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczolowy (około 40%) i wielkokomórkowy (około 10%).<sup>18</sup> Podział ten znajduje uzasadnienie w odmiennym przebiegu klinicznym, podejściu terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od pozostałych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych i klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość).<sup>1-7</sup> Niniejsze stanowisko odnosi się wyłącznie do pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca.



Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych) i 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. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.<sup>1-7</sup>

Rozpoznanie obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-UICC (z ang.: *Tumour, Node, Metastasis - International Union Against Cancer*) 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; metody diagnostyczne: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, przezprzełykowa ultrasonografia i przezoskrzelowa ultrasonografia) oraz narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M; metody diagnostyczne: USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu, scyntygrafia kości, obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, PET, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich). W siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T i N, M1).<sup>1-7</sup>

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy głównie od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, w mniejszym stopniu jest związane z działaniem środowiskowych czynników fizycznych i chemicznych (np. azbest) oraz genetycznych. Rak płuca rozwija się najczęściej w dużych oskrzelach. Nowotwór może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej. Postać obwodowa występuje rzadziej i zwykle dotyczy raka o histologii gruczołowej. Przerzuty nowotworu pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności dotyczą drugiego płuca, wątroby, mózgu, kości, nadnerczy, szpiku kostnego, a także tkanki podskórnej.<sup>1-7</sup>

Rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów liczba zachorowań na raka płuca w Polsce w ostatnich latach wynosiła ok. 20 tys. (w tym 16 tys. u mężczyzn). Rak płuca występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (u mężczyzn w Polsce jest to najczęściej rozpoznawany nowotwór). Zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. U mężczyzn około 40% zachorowań i zgonów przypada na grupę wieku 45-64 lata, około 50-60% zachorowań i zgonów występuje w najstarszej grupie wieku. W populacji kobiet ponad 50% zachorowań występuje u kobiet w średnim wieku (44% zgonów). W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się zahamowanie wzrostu zachorowań na raka płuca, ale tendencja ta dotyczy wyłącznie mężczyzn.<sup>1,8</sup>

Nowotwory płuca są, wśród nowotworów złośliwych, pierwszą przyczyną zgonów u mężczyzn, a w latach 2007 i 2008 stały się również najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet (około 14% zgonów). Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę  $\frac{1}{3}$  zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11% u kobiet. W 2008 roku liczba zgonów z powodu raka płuca w Polsce wynosiła blisko 17 000 dla mężczyzn i ponad 5 600 dla kobiet. Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu tego nowotworu w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły w 2007 r. odpowiednio 61,7/100 tys. i 15,5/100 tys.<sup>1,8</sup>

Rokowanie chorych na NDRP jest ogólnie złe, co wynika głównie z powodu wykrywania nowotworu w zaawansowanym stadium i dynamiki rozwoju. Wskaźnik przeżyć 5-letnich ogółem (wszystkie stopnie zaawansowania) wynosi około 14%, przy czym istnieją zasadnicze różnice pod względem rokowania między poszczególnymi stopniami zaawansowania. W grupie chorych z nieleczonym przerzutowym NSCLC odsetek rocznych przeżyć wynosi 33% przy medianie przeżycia 4-5 miesięcy. Następstwami choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy oraz przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.<sup>1-3</sup>

## Obecna standardowa terapia

Wybór odpowiedniej metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy 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 chemo- 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.<sup>1-7</sup>

U około 60-70% chorych na NDRP wyjściowo stwierdza się nowotwór w stadium zaawansowanym – IIIB i IV, co uniemożliwia zastosowanie postępowania o założeniu doszczętnym. Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP (uogólnienie choroby lub miejscowe zaawansowanie z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych lub węzłowych i śródpiersiowych po przeciwległej stronie i/lub naciekaniem struktur śródpiersia lub obecnością satelitarnych przerzutów w obrębie tego samego płata) oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemioterapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzskrzelowych.<sup>1-7</sup>

Celem chemioterapii jest zmniejszenie dolegliwości i objawów, poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia (założenie paliatywne). 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). Leczenie powinno obejmować 3-4 cykle, a u chorych ze stwierdzoną regresją w wyniku zastosowanego postępowania zalecana jest 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* (winorelbina), taksoidy (paklitaksel, docetaksel), gemcytabina, izofosfamid, mitomycyna a z grupy leków wykazujących działanie ukierunkowane selektywnie na tkankę nowotworową - drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epithelial growth factor receptor* – EGFR) – erlotynib i gefitynib.<sup>1-7</sup> Spośród wymienionych substancji w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii dla rozpoznania C 34 są obecnie finansowane: pemetreksed (z grupy analogów kwasu foliowego), cisplatyna i karboplatyna (z grupy pochodnych platyny), gemcytabina (z grupy analogów pirymidyny), winorelbina i winblastyna (z grupy alkaloidów *vinca*), izofosfamid (z grupy cytostatyków alkilujących), docetaksel i paklitaksel (z grupy cytostatyków III generacji) oraz erlotynib (inhibitor tyrozynowej kinazy EGFR).

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  $\geq 3$  miesiące, nie występują nasilone objawy toksyczności wcześniejszego leczenia i utrzymuje się dobry stan sprawności, istnieje możliwość zastosowania chemioterapii II linii.<sup>1-7</sup>

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych, zarówno polskich (Polska Grupa Ekspertów 2010<sup>11</sup>, PUO 2009<sup>12</sup>), jak i światowych (np. ESMO 2010<sup>13</sup>, CVZ/CFH 2009<sup>14</sup>, NICE 2009/2010<sup>15</sup>, NCCN 2011<sup>16</sup>, NCI 2011<sup>17</sup>).

## Opis świadczenia

Pemetreksed (Alimta®), kod ATC: L01BA04 to antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne do podziału komórek. Działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej, reduktazy dihydrofolanowej i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego – podstawowych enzymów wykorzystujących foliany, uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 20.09.2004 roku.<sup>18</sup>

Pemetreksed jest proszkiem, z którego sporządza się roztwór do wlewu dożylnego. W skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest jako leczenie I linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (dalej: NDRP niepłaskonabłonkowy).<sup>10</sup>

W skojarzeniu z cisplatyną zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m<sup>2</sup>; lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 min, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m<sup>2</sup>, należy ją podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny.<sup>10</sup>

Aktualnie pemetreksed w rozpoznaniu „nowotwór złośliwy oskrzela i płuca” (C34, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9) jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny przedłożył analizę efektywności klinicznej zawierającą przegląd systematyczny badań pierwotnych. Pemetreksed i gemcytabinę w schematach z cisplatyną porównano bezpośrednio w oparciu o 1 RCT dla populacji ogólnej NDRP, w którym przeprowadzono planowaną analizę dla subpopulacji z podziałem na histologiczny podtyp nowotworu. Z kolei dla pemetreksedu i winorelbiny w schematach z cisplatyną przeprowadzono porównanie pośrednie dla populacji pacjentów z NDRP bez podziału na typy histologiczne w oparciu o badania RCT ze wspólnym komparatorem (GEM/CISP).

W analizie pemetreksed+cisplatyna (PEM/CISP) vs. gemcytabina+cisplatyna (GEM/CISP) bez podziału na typy NDRP zaobserwowano, że ryzyko zgonu w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w grupie przyjmującej PEM/CISP było istotnie statystycznie (i.s.) niższe niż w grupie przyjmującej GEM/CISP [RR=0,94 (95%CI:0,90;0,98); NNT=21 (95%CI:12;72)]. Nie zaobserwowano i.s. różnic w ryzyku zgonu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [RR=0,97 (95%CI:0,89;1,05), p>0,05] ani w ryzyku niewystąpienia odpowiedzi na leczenie [RR=0,97 (95%CI:0,91;1,03), p=0,31]. Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na typ histologiczny nowotworu wykazała, iż w grupie przyjmującej PEM/CISP ryzyko braku odpowiedzi na leczenie było i.s. niższe niż w grupie przyjmującej GEM/CISP w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu [RR=0,91 (95%CI:0,84;0,98); NNT=15 (95%CI:9;69); p=0,01], a także w odrębnej analizie pacjentów z rakiem gruczołowym [RR=0,91 (95%CI:0,84;0,98), p<0,05], natomiast istotnie wyższe w przypadku pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym [RR=1,16 (95%CI:1,01;1,32); NNT=11 (95%CI:6;24)].<sup>18</sup>

Wyniki porównania pośredniego pemetreksed+cisplatyna (PEM/CISP) vs. winorelbina+cisplatyna (VNB/CISP) w analizie bez podziału na typy histologiczne NDRP wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej między grupą przyjmującą PEM/CISP a grupą przyjmującą VNB/CISP 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 danych dla subpopulacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu.<sup>18</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa oparto na badaniach RCT. Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL oraz strony internetowe FDA<sup>18</sup>, HAS<sup>19</sup> i NHS<sup>20</sup>.

W analizie bezpieczeństwa wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść PEM/CISP względem GEM/CISP w populacji ogólnej NDRP w punktach końcowych: przeżycie całkowite bez działań niepożądanych 3/4 (PEM/CISP: 5,6%, GEM/CISP: 2,8%) i 4 stopnia związanych z leczeniem (PEM/CISP: 9,8%, GEM/CISP: 8,6%), przeżycie całkowite bez wybranych działań niepożądanych 3/4 stopnia związanych z leczeniem (PEM/CISP: 6,3%, GEM/CISP: 3,3%) oraz brak przeżycia 1-rocznego bez działań niepożądanych 3/4 stopnia (PEM/CISP: 71,4%, GEM/CISP: 82,1%). W analizie w podgrupach histologicznych NDRP mediana przeżycia całkowitego bez działań niepożądanych 3/4 (PEM/CISP:

5,9%, GEM/CISP: 2,8%) i 4 stopnia związanych z leczeniem była i.s. dłuższa w grupie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (PEM/CISP: 10,2%, GEM/CISP: 8,7%).<sup>18</sup>

W analizie bez podziału na typy histologiczne NDRP w grupie przyjmującej PEM/CISP w porównaniu do grupy przyjmującej GEM/CISP 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; istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności – różnica istotna statystycznie tylko dla stopnia 3 i 4, jądłowstręt, zwiększenie stężenia kreatyniny.<sup>18</sup>

Z kolei odmienne wyniki w zależności od rozpatrywanej subpopulacji zaobserwowano w przypadku następujących punktów końcowych: anoreksja, mdłości (istotne statystycznie różnice na korzyść schematu GEM/CISP w populacji ogólnej i z NDRP niepłaskonabłonkowym), zastosowanie leków przeciwydmiotnych (istotne statystycznie różnice na korzyść schematu GEM/CISP w populacji z NDRP płaskonabłonkowym).<sup>18</sup>

Wyniki porównania pośredniego w analizie bez podziału na typy histologiczne NDRP wskazują, że w grupie przyjmującej PEM/CISP w porównaniu do grupy przyjmującej VNB/CISP może występować istotnie niższe ryzyko neutropenii i niedokrwistości 3 lub 4 stopnia. Istotnie rzadziej w grupie otrzymującej schemat PEM/CISP obserwuje się również łysienie, neuropatię i konieczność transfuzji płytek krwi. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść chemioterapii PEM/CISP wykazano w punkcie końcowym trombocytopenia.<sup>18</sup>

#### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna, przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, dotyczyła oceny zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) z cisplatyną w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Analizę przeprowadzono przy założeniu, że Alimta® zostanie objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ. Przyjęto 6-letni horyzont czasowy.

Tuż przed posiedzeniem Rady podmiot odpowiedzialny przedstawił zaktualizowaną propozycję cenową, dostarczając nowe oszacowanie kosztów terapii pemetreksedem łącznie w I, II linii leczenia i leczeniu podtrzymującym. Poniżej przedstawiono wyniki, które udało się zaktualizować w ramach oceny analitycznej.

Na podstawie analizy wykazano, że stosowanie PEM/CISP w I linii leczenia NDRP wielkokomórkowego, przy cenie zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny, może być kosztowo-efektywne (ICER █████ zł/LYG) i kosztowo-użyteczne (ICUR █████ zł/QALY) w porównaniu do schematu GEM/CISP. Wykazano również, że w populacji z NDRP gruczołowym wartość ICER (choć nie ICUR) może być zbliżona do przyjętego progu opłacalności (ICER ok █████ zł/LYG). Z kolei w poszerzonej populacji z NDRP niepłaskonabłonkowym stosowanie PEM/CISP w I linii leczenia zaawansowanego NDRP nie jest kosztowo-efektywne (ICER █████ zł/LYG) ani kosztowo-użyteczne (ICUR █████ zł/QALY) w porównaniu do schematu GEM/CISP.<sup>25</sup>

Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany kosztu chemioterapeutyków o  $\pm 20\%$  w stosunku do wartości w analizie podstawowej oraz zmiany powierzchni ciała pacjenta. Istotny wpływ na wyniki analizy ma również zmiana maksymalnej liczby cykli chemioterapii.<sup>18</sup>

Według podmiotu odpowiedzialnego z uwagi na brak możliwości porównania terapii PEM/CISP oraz VNB/CISP lub DOC/CISP w populacji pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym, nie przeprowadzono analizy dla ww. porównań. Nie wykonano również zestawienia kosztów powyższych terapii.<sup>18</sup>

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny opiera się na wynikach analizy dla podgrup histologicznych badania RCT, które dotyczyło populacji ogólnej NDRP, co osłabia siłę wniosków. Nie przedstawiono zestawienia kosztów interwencji innych niż PEM/CISP i GEM/CISP stosowanych w I linii leczenia NDRP. Nie uwzględniono kosztu preparatów G-CSF (finansowanych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej), które mogą być

podawane u pewnego odsetka pacjentów w leczeniu neutropenii z gorączką i bez gorączki, co mogłoby wpłynąć na różnice kosztów terapii pemetreksedem i gemcytabiną.

Przedstawioną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy rozważono scenariusz istniejący opisujący aktualną praktykę (finansowanie pemetreksedu ze środków publicznych według aktualnej wyceny punktowej z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) oraz nowy, zakładający finansowanie pemetreksedu w I, II linii oraz leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, w cenie zaproponowanej przez producenta, w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ.

Wyniki analizy wskazały, iż realizacja scenariusza nowego zamiast scenariusza istniejącego wiąże się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego wynoszącymi: ponad ██████ w 1 roku, ponad ██████ zł w 2 roku, ponad ██████ zł w 3 roku. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz maksymalny – zakładający finansowanie pemetreksedu w największej oszacowanej populacji, oraz scenariusz minimalny – dotyczący populacji minimalnej. Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, iż zastąpienie scenariusza istniejącego nowym – minimalnym będzie się wiązać z oszczędnościami z perspektywy NFZ wynoszącymi: ok. ██████ zł w 1 roku, ponad ██████ zł w 2 roku oraz ponad ██████ zł w 3 roku. Realizacja scenariusza maksymalnego prawdopodobnie będzie się wiązać z oszczędnościami z perspektywy NFZ wynoszącymi: ok. ██████ zł w 1 roku, ponad ██████ zł w 2 roku oraz ok. ██████ zł w 3 roku.<sup>25</sup>

Ograniczenia powyższej analizy dotyczą m.in. rozbieżności w oszacowaniu liczby pacjentów przyjmujących pemetreksed. W odniesieniu do danych NFZ podmiot odpowiedzialny przeszacowuje liczebność populacji docelowej (aczkolwiek w oparciu o dane NFZ można zauważyć trend rosnący) oraz populacji ogólnej z rozpoznaniem nowotworu.

Zarówno francuskie HAS (2008)<sup>19</sup>, jak i australijskie WATAG (2008)<sup>23</sup> rekomendują finansowanie w ramach leczenia szpitalnego preparatu Alimta® w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP o typie innym niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowy. Szkoockie SMC (2010)<sup>20</sup> rekomenduje finansowanie leczenia pemetreksedem (Alimta®) 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. Natomiast australijskie PBAC (2010)<sup>24</sup> ze względu na wysoki współczynnik kosztów-efektywności i niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet nie rekomenduje finansowania PEM/CISP w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP o histologii w przeważającym stopniu niepłaskonabłonkowej.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

W swoim stanowisku Rada uwzględniła zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny obniżoną cenę leku.

### **Piśmiennictwo**

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
2. Krzakowski (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk, 2009.
3. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–419
4. Jassem J. et al. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. Nowotwory. *Journal of Oncology* 2007; 57 (6): 71–78
5. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 418–431
6. Wojciechowska U. et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.
7. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2009.

8. Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica – Wydawnictwo Medyczne, 2009 Gdańsk.
9. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. et al. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: Konferencja okrągłego stołu. *Journal of Oncology* 2005, 55(2)
10. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta®.
11. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Journal of Oncology* 2010; 60 (3): 258–270.  
[http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/plik\\_s\\_258\\_Jassem.pdf](http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/plik_s_258_Jassem.pdf)
12. Polska Unia Onkologii (PUO). Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV, 2009.  
<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
13. European Society for Medicines in Oncology (ESMO). ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010.  
<http://www.esmo.org/research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3341>
14. College voor zorgverzekeringen (CVZ), Commissie Farmaceutische Hulp (CFH). Farmacotherapeutisch rapport pemetrexed (Alimta®) bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van niet -kleincellige longkanker, 2009.  
[http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfhrapporten/2009/cfh0906+pemetrexed+alimta.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfhrapporten/2009/cfh0906+pemetrexed+alimta.pdf)
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer, 2009/2010.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12243/45501/45501.pdf>,
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011 <http://www.nccn.org>
17. National Cancer Institute (NCI). *General Information About Non-Small Cell Lung Cancer*, 2011.  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/patient>
18. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Pemetreksed (Alimta®) w I linii leczenia pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuca.” nr AOTM-OT-0293. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
19. Haute Autorité de Santé (HAS). ALIMTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 383 080-2)B/1, 2008.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/alimta\\_-\\_ct-5800.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/alimta_-_ct-5800.pdf)
20. Scottish Medicine Consortium (SMC). Pemetrexed 100mg, 500mg, powder for concentrate for solution for infusion (Alimta®), 2010.  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed\\_Alimta.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed_Alimta.pdf)
21. Haute Autorite de Sante (HAS). Alimta (pemetrexed), agent antinéoplasique antifolate, 2008  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/alimta\\_-\\_ct-5800.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/alimta_-_ct-5800.pdf)
22. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pemetrexed (Alimta), 2010  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage\\_Search\\_Results?q=pemetrexed&Submit=Search](http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=pemetrexed&Submit=Search)
23. Western Australian Therapeutic Advisory Group (WATAG) Annual report (2008-2009), 2009  
[http://www.watag.org.au/watag/docs/2008-2009\\_WATAG\\_Annual\\_Report.pdf](http://www.watag.org.au/watag/docs/2008-2009_WATAG_Annual_Report.pdf)
24. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Pemetrexed disodium, powder for I.V. infusion, 100 mg (base) and 500mg (base), Alimta®, 2010  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6BFF562816A22D1CCA25775E0081DC54/\\$File/PEMETREXED%20DISODIUM%20Mar%202010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6BFF562816A22D1CCA25775E0081DC54/$File/PEMETREXED%20DISODIUM%20Mar%202010.pdf)
25. Materiały przysłane przez podmiot odpowiedzialny 7.06.2011 i „Pemetreksed (Alimta®) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca” Prezentacja na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej AOTM, 09.06.2011.