



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 46/2011 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 terapii podtrzymującej)**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w terapii podtrzymującej) z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Uzasadnienie

W opinii Rady pemetreksed w omawianym wskazaniu nie powinien być finansowany. W kluczowym i jedynym istotnym dla rozpatrywanego zagadnienia opublikowanym badaniu z losowym doбором chorych porównywano pemetreksed w leczeniu podtrzymującym z najlepszym leczeniem wspomagającym. Istnieją, jednakże, zastrzeżenia wobec takiego schematu badania, gdyż nie pozwala on odnieść się do najbardziej istotnego klinicznie problemu jakim jest porównanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym z pemetreksedem stosowanym jako II linia leczenia (przy progresji choroby po leczeniu I linii). Leczenie podtrzymujące u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu jest więc przedmiotem wielu kontrowersji. Polska Unia Onkologii w rekomendacji z 2009 roku nie rekomenduje leczenia podtrzymującego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Rekomendacja PTO zaleca jedynie rozważenie leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Pemetreksed (Alimta®) w terapii podtrzymującej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca” nr AOTM-OT-0397.¹¹

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 wyróżnia wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%) oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczolowy (około 40%) i wielkomórkowy (około 10%).¹¹ 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).¹⁻⁷ 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.¹⁻⁷

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 płuca: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T i N, M1).¹⁻⁷

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.¹⁻⁷

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.^{1,8}

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.^{1,8}

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.¹⁻³

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 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.¹⁻⁷

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.¹⁻⁷

Schemat terapii podtrzymującej jest analogiczny do terapii I rzutu i polega na stosowaniu 2-lekowych schematów zawierających cisplatynę w połączeniu z chemioterapeutykiem III generacji. 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), izofosfamid, mitomycyna, taksoidy (paklitaksel, docetaksel), gemcytabina, 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.¹⁻⁷ 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 ≥ 3 miesiące, nie występują nasilone objawy toksyczności wcześniejszego leczenia i utrzymuje się dobry stan sprawności, istnieje możliwość zastosowania chemioterapii II linii.¹⁻⁷

W grupie pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby po zakończeniu wstępnej paliatywnej chemioterapii (pierwszej linii), stosowanie konsolidującego lub podtrzymującego leczenia nie może być traktowane jako postępowanie rutynowe. Metodę tę można rozważyć u wybranych chorych, uwzględniając potencjalne korzyści, typ histologiczny nowotworu i inne czynniki kliniczne.^{1,9}

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych, zarówno polskich (PTO 2010¹², PUO 2009¹³), jak i światowych (np. ESMO 2010¹⁴, CED-CCO 2011¹⁵, AIOT 2011¹⁶, NCCN 2011¹⁷, ASCO 2009¹⁸).

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.¹¹

Pemetreksed jest proszkiem, z którego sporządza się roztwór do wlewu dożylnego. W monoterapii stosuje się jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (dalej: NDRP niepłaskonabłonkowy), u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować jednocześnie stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu.¹⁰

W skojarzeniu z cisplatyną zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m²; lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 min, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m², 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.¹⁰

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

Analiza kliniczna przedłożona przez podmiot odpowiedzialny została wykonana w celu oceny efektywności produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed) jako leczenia podtrzymującego u pacjentów z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny – w porównaniu do placebo. Do analizy włączono 1 RCT, w którym porównywano zastosowanie pemetreksedu (PEM) w skojarzeniu z leczeniem objawowym (BSC) z placebo (PLC) w skojarzeniu z BSC u pacjentów z NDRP, u których nie nastąpiła progresja choroby po 4 cyklach chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Ponadto w analizie omówiono wyniki badań o niższej wiarygodności (1 badanie kohortowe, opis przypadku) oraz 15 opracowań wtórnych.¹¹

Na podstawie wyników w populacji ogólnej chorych z NDRP wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść PEM/BSC vs PLC/BSC w odniesieniu do następujących punktów końcowych: czasu wolnego od progresji choroby (PFS) [HR=0,50 (95%CI:0,42; 0,61), p<0,0001], czasu przeżycia całkowitego (OS) [HR=0,79 (0,65; 0,95), p=0,012], częstości występowania odpowiedzi na leczenie [RB=3,87 (95%CI:1,42; 10,20), p=0,005], częstości występowania kontrolowanego stanu choroby (CR+PR+SD), [RB=1,55 (95%CI:1,27; 1,92), p<0,0001].¹¹

Biorąc pod uwagę podział histologiczny NDRP, istotne statystycznie różnice na korzyść PEM wykazano:

- w populacji z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca oraz w populacji z gruczolakorakiem w zakresie następujących punktów końcowych: PFS [HR=0,44 (95%CI:0,36; 0,55), p<0,0001] [HR=0,45 (95%CI:0,35; 0,59), p<0,0001], OS [HR=0,70 (95%CI:0,56; 0,88), p=0,002] [HR=0,73 (95%CI:0,56; 0,96), p=0,026] i CR+PR+SD [RB=1,22 (95%CI:1,02; 1,49), p<0,0001] [RB=1,86 (95%CI:1,41; 2,51), p<0,0001];
- w populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy (tzw. NOS) w zakresie: PFS [HR=0,43 (95%CI:0,28; 0,68), p=0,0002] i OS [HR=0,61 (95%CI:0,40; 0,94), p=0,025];
- w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w zakresie: PFS [HR=0,69 (95%CI:0,49; 0,98), p=0,039].¹¹

Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w zakresie OS i CR+PR+SD oraz

w populacji NOS w zakresie CR+PR+SD, a w populacji z rakiem wielkokomórkowym – w żadnym z analizowanych punktów końcowych.¹¹

Przedłożona analiza jest zgodna z wytycznymi HTA, jednak wadą jest ograniczenie się jedynie do porównań z placebo. W szczególności nie uwzględniono porównań pemetreksedu z gemcytabiną ani z gefitynibem (od 27.04.2010 r. gefitynib jest zarejestrowany centralnie w monoterapii podtrzymującej pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym NDRP ze stabilną chorobą po 4 cyklach standardowej chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny).

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 RCT opisane w części „Efektywność kliniczna”. Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL oraz strony internetowe FDA.¹¹ Ponadto uwzględniono 2 publikacje o niższej wiarygodności, będące opisami przypadków wystąpienia rzadkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących pemetreksed m.in. w ramach terapii podtrzymującej.

Na podstawie analizy częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych dla porównania pemetreksedu z placebo w terapii podtrzymującej NDRP wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami terapeutycznymi na korzyść PLC w odniesieniu do: częstości rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych [RR=6,21 (CI 95%: 2,07; 18,88), p=0,0021], częstości rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem [RR=3,52 (CI 95%: 1,14; 11,02), p=0,0395], zastosowania leków stymulujących erytropoezę [RR = 3,27 (CI 95%: 1,22; 8,92), p=0,017], konieczności hospitalizacji spowodowanej działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem [OR=4,69 (CI 95%: 1,79; 12,42), p=0,0017], konieczności transfuzji krwi [RR=3,02 (CI 95%: 1,42; 6,52), p=0,003], a także częstości występowania neutropenii (także 3/4 stopnia), anemii, leukopenii, nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginowej, zmęczenia (także 3/4 stopnia), anoreksji (także 3/4 stopnia), infekcji, nudności, wymiotów, neuropatii sensorycznej, zapalenia śluzówki/zapalenia jamy ustnej oraz toksyczności w 3/4 stopniu.¹¹

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ww. opcjami na korzyść PEM w odniesieniu do rezygnacji z powodu progresji choroby [RR=0,79 (CI 95%: 0,73; 0,85), p<0,00001], a po zakończeniu terapii podtrzymującej w zakresie czasu do pogorszenia objawów choroby oraz wystąpienia kaszlu z krwawieniem z dróg oddechowych.¹¹

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi odnośnie do częstości występowania zgonów (żadnego z nich nie oceniono jako związanego z zastosowanym leczeniem), biegunki, wysypki oraz zastosowania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów.¹¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analizę ekonomiczną przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Horyzont czasowy ustalono na 6 lat od momentu rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem pemetreksedu. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o analizę efektywności klinicznej i zaadaptowany (przez firmę IMS Health UK) do warunków polskich model ekonomiczny Markowa. Ocenę stosowania PEM vs PLC i/lub BSC w przedmiotowym wskazaniu przedstawiono jako analizę kosztów-korzyści oraz analizę kosztów-efektywności i analizę kosztów-użyteczności. Ponadto przeanalizowano dalsze losy pacjentów, u których dojdzie do progresji choroby i którzy zostaną poddani leczeniu II linii, obliczając wyniki wspólnie dla terapii podtrzymującej i II linii.

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.

Zgodnie z analizą zastosowanie PEM zamiast PLC i/lub BSC w terapii podtrzymującej pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia (histologia inna niż płaskonabłonkowa 0,361 LYG; niezależnie od histologii 0,254 LYG) i lat życia w pełnym zdrowiu (histologia inna niż płaskonabłonkowa 0,232 QALY; niezależnie od histologii 0,167 QALY) oraz z

dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ związanymi z terapią podtrzymującą i oszczędnościami związanymi z terapią II rzutu.²²

Stosowanie PEM w terapii podtrzymującej zaawansowanego/przerzutowego NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wiązało się z ICER ok. █████ zł za LYG i ICUR ok █████ zł za QALY z perspektywy NFZ, w horyzoncie 6 lat.²²

W przeprowadzonej analizie najkorzystniejsze wskaźniki inkrementalne oszacowano dla populacji pacjentów z NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa. Uwagę zwracają współczynniki oszacowane dla subpopulacji pacjentów z „gruczolakorakiem lub histologii wielkokomórkowej” i „gruczolakorakiem”. Wartości ICER i ICUR dla pierwszej z wymienionych grup osiągają korzystniejszy poziom niż w grupie pacjentów tylko z gruczolakorakiem. Tymczasem analiza efektywności klinicznej wykazała, że pacjenci z gruczolakorakiem osiągają istotną statystycznie korzyść, natomiast znamienności statystycznej nie wykazano u pacjentów z rakiem wielkokomórkowym. Dołączenie zatem pacjentów z wielkokomórkowym typem nowotworu do grupy pacjentów z gruczolakorakiem powinno spowodować zwiększenie wartości wskaźników ICER i ICUR.

Przedstawioną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy rozważono scenariusz 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 (Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ) pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej.

Realizacja scenariusza nowego zamiast scenariusza istniejącego wiązała się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego wynoszącymi: ponad █████ zł 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 – budżet 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.²²

W analizie założono, że „pemetreksed jest jedynym dostępnym preparatem zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu oraz stosowanym obecnie w praktyce klinicznej w Polsce” oraz podano informację, że „zastosowanie innych leków cytostatycznych bądź terapii molekularnych pozostaje na razie w sferze badań klinicznych lub jest w trakcie rejestracji”. Tymczasem od 27.04.2010 r. zarejestrowany jest produkt leczniczy Tarceva® (erlotynib) w monoterapii podtrzymującej pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym NDRP ze stabilną chorobą po 4 cyklach standardowej chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny. Wydaje się, iż założenie 100% finansowania pemetreksedu oraz 0% stosowania leczenia objawowego i/lub obserwacji („watch and wait”) w scenariuszu „najbardziej prawdopodobnym” nie jest zgodne z aktualnym stanem w Polsce, zwłaszcza że polskie zalecenia kliniczne podają, że leczenie podtrzymujące nie może być traktowane jako rutynowe.¹¹

Zarówno francuskie HAS (2010)¹⁹, jak i angielskie NICE (2010)²⁰ rekomendują umieszczenie pemetreksedu na liście leków dopuszczonych do stosowania w monoterapii podtrzymującej NDRP miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u pacjentów, u których choroba nie postępuje po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Natomiast szkockie SMC (2010)²¹ nie rekomenduje pemetreksedu do stosowania w ww. monoterapii, ze względu na nieakceptowalne wyniki analizy ekonomicznej i niedostatecznie silne uzasadnienie kosztów leczenia.

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. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Pemetreksed (Alimta®) w terapii podtrzymującej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca” nr AOTM-OT-0397. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
12. Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO). Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Nowotwory *Journal of Oncology* 2010; 60(3): 258–270. <http://www.mpp.viamedica.pl/>
13. Polska Unia Onkologii (PUO) 2009. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej, 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
14. European Society for Medicines in Oncology (ESMO). Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010, 21(5): 116–119. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v116.full
15. Committee to Evaluate Drugs Cancer Care Ontario (CED-CCO). Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology 2011. <http://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/other-reports/evaldrug-rep/>
16. Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT). Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011, 24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440325>
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer 2011. <http://www.nccn.com>
18. Christopher G. et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27(36): 6251 – 6266.
19. Haute Autorité de Santé (HAS). Alimta 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 383 080-2) B/1, 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/alimta_-_ct-7892.pdf
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13028/49366/49366.pdf>
21. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pemetrexed, 100mg, 500mg powder for concentrate for solution for infusion(Alimta)2010. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed_Alimta.pdf
22. 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.