



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia
niedrobnokomórkowego raka płuca**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0348

Warszawa, sierpień 2010

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

- [REDACTED] – Dział Raportów i Oceny Raportów, Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT), Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)
- [REDACTED] (pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji) – Dział Informacji Naukowej i Szkoleń, OT, AOTM

W pracach nad raportem wzięła również udział [REDACTED], odbywająca praktyki w Wydziale Oceny Technologii Medycznych [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[REDACTED] (stanowisko z dnia 16.06.2010 r. otrzymano 21.06.2010 r.)

[REDACTED]
(stanowisko z dnia 16.06.2010 r. otrzymano 16.06.2010 r.)

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

1yOS (1 year overall survival rate) – jednoroczne przeżycie

bd – brak danych

DGL – Departament Gospodarki Lekami

DCR (disease control rate) – odsetek kontroli choroby

DOC – docetaksel

DR (duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie

DSD (duration of stable disease) – czas trwania stabilizacji choroby

ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) – skala sprawności ECOG;

według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda-ECOG-WHO

ERL – erlotynib

GEF - gefitynib

LCSS (The Lung Cancer Symptom Scale) – skala objawów raka płuca

NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) – niedrobnokomórkowy rak płuca

OR (overall response) – odpowiedź na leczenie

OS (overall survival) – całkowity czas przeżycia

PEM – pemetreksed

PFS (progression-free survival) – czas wolny od progresji

QL (quality of life) – jakość życia

SDR (stable disease rate) – stabilizacja choroby

SG3/4 (survival without grade 3/4 toxicity or death) - przeżycie bez powikłań toksycznych stopnia 3/4 lub zgonu

TPD (time to progression disease) – czas do wystąpienia progresji choroby

TR (time to response) – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

TTF (time to treatment failure) – czas do wystąpienia niepowodzenia terapii

i.v. – dożylnie

p.o. - doustnie

Spis treści

| | |
|--|----|
| Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca | 1 |
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 5 |
| 2. Problem decyzyjny | 7 |
| 2.1. Problem zdrowotny | 7 |
| 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | 8 |
| 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej | 9 |
| 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli | 9 |
| 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych | 10 |
| 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 10 |
| 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory | 11 |
| 2.3.1. Interwencje | 11 |
| 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne | 11 |
| 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane | 12 |
| 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski | 12 |
| 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie | 12 |
| 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną | 12 |
| 2.3.2. Komparatory | 13 |
| 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu | 13 |
| 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję | 14 |
| 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce | 14 |
| 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce | 14 |
| 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce | 15 |
| 2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną | 15 |
| 3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ | 16 |
| 3.1. Opinie ekspertów | 16 |
| 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej | 18 |
| 4.1. Rekomendacje kliniczne | 19 |
| 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 22 |
| 5. Finansowanie ze środków publicznych | 23 |
| 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 23 |
| 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach | 23 |
| 6. Wskazanie dowodów naukowych | 24 |
| 6.1. Analiza kliniczna | 24 |
| 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej | 24 |
| 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi | 29 |
| 6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych | 30 |
| 6.1.4. Wyniki analizy klinicznej | 30 |

| | | |
|------------|--|----|
| 6.1.4.1. | Skuteczność (efektywność) kliniczna | 30 |
| 6.1.4.1.1. | Informacje z raportu | 30 |
| 6.1.4.1.2. | Informacje ze skróconej analizy klinicznej | 33 |
| 6.1.4.1.3. | Inne odnalezione informacje | 36 |
| 6.1.4.2. | Bezpieczeństwo | 37 |
| 6.1.4.2.1. | Informacje z raportu | 37 |
| 6.1.4.2.1. | Informacje ze skróconej analizy klinicznej | 39 |
| 6.1.4.2.2. | Inne odnalezione informacje | 40 |
| 6.2. | Analiza ekonomiczna..... | 43 |
| 6.2.1. | Metodologia analizy ekonomicznej | 43 |
| 6.2.2. | Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi..... | 45 |
| 6.2.3. | Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej..... | 47 |
| 6.2.3.1. | Informacje z raportu | 47 |
| 6.2.3.2. | Inne odnalezione informacje..... | 49 |
| 6.3. | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 50 |
| 6.3.1. | Metodologia oceny | 50 |
| 6.3.2. | Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM..... | 50 |
| 6.3.3. | Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia | 52 |
| 6.3.3.1. | Informacje z raportu | 52 |
| 6.3.4. | Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne | 53 |
| 7. | Podsumowanie..... | 54 |
| 7.1. | Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę..... | 54 |
| 7.2. | Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich..... | 54 |
| 7.3. | Kluczowe informacje i wnioski z raportu | 54 |
| 8. | Piśmiennictwo..... | 57 |
| 9. | Załączniki | 61 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 09-12-21 MZ-PL-460-8365-161/GB/09

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®) – II linia leczenia

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

MZ zwróciło się z prośbą o „zawarcie w rekomendacji Prezesa stanowiska odnośnie przeniesienia przedmiotowej substancji czynnej z katalogu chemioterapii do programu terapeutycznego”

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)
nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia
nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku
nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku
nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Pemetreksed (Alimta®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia (zlecenie z urzędu)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Eli Lilly Polska Sp. z o. o.

Al. Armii Ludowej 26, 00-638 Warszawa

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Aventis Pharma – Taxotere® (docetaksel)
2. Roche – Tarceva® (erlotynib)
3. Eli Lilly – Gemzar® (gemcytabina)
4. Polpharma – Gemcitabine Polpharma® (gemcytabina)
5. Egis – Dercin® (gemcytabina)
6. Ebewe – Vinorelbine Ebewe® (winorelbina)
7. Polpharma – Vinorelbine Polpharma® (winorelbina)
8. Medac – Navirel® (winorelbina)
9. Pierre Fabre Médicament - Navelbine® (winorelbina)
10. Sandoz – Neocitec® (winorelbina)
11. Hospira - Vinorayne® (winorelbina)
12. Teva – Vinorelbine Teva® (winorelbina)
13. Caduceus Pharma - Vinorelsin® (winorelbina)
14. AstraZeneca - Iressa® (gefitynib)

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia, dotyczące przygotowania „rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®) – na podstawie **art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h** ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych” (Dz.U. z 2009 r., nr 118, poz. 989), otrzymano pismem z dnia 21.12.2009 r., znak MZ-PLE-460-8365-161/GB/09. W piśmie z dnia 16.03.2010 r., znak MZ-PLE-460-8365-224/GB/10 Ministerstwo Zdrowia doprecyzowało, że zlecenie odnosi się zarówno do **I i II linii leczenia**, ponadto zwróciło się z prośbą o „zawarcie w rekomendacji Prezesa stanowiska odnośnie **przeniesienia przedmiotowej substancji czynnej z katalogu chemioterapii do programu terapeutycznego**, zgodnie z jego opisem”.

Propozycję terapeutycznego programu zdrowotnego dla leczenia II linii niedrobnokomórkowego raka płuca („Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej”) otrzymano 04.01.2010 r. od [REDAKTOWANE] przy okazji oceny technologii lekowej Taxotere® (docetaksel). Kopia została przekazana do MZ w dniu 12.01.2010 r. (pismo znak AOTM/163/OT/073/4/10/ACh). Ponadto AOTM zwróciła się do MZ z zapytaniem, czy program terapeutyczny przywołany w piśmie MZ jest tożsamy z programem uprzednio przekazanym przez [REDAKTOWANE] (pismo z dnia 28.05.2010 r. znak AOTM/1937/OT/073/193/10/ACh_AKP). W piśmie z dnia 14.06.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-271/GB/10 Ministerstwo Zdrowia poinformowało o wystąpieniu do [REDAKTOWANE] „o przekazanie najbardziej aktualnej wersji programu terapeutycznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” i wskazało, że do czasu jej otrzymania analizy AOTM mają opierać się o posiadaną propozycję programu terapeutycznego. Do dnia 25.08.2010 r. MZ nie przekazało AOTM innej wersji programu terapeutycznego.

Ministerstwo Zdrowia zleciło również wydanie rekomendacji Prezesa AOTM dla **pozostałych technologii lekowych** ujętych w zaproponowanym przez [REDAKTOWANE] terapeutycznym programie zdrowotnym leczenia NSCLC:

erlotynib (Tarceva®) - pismo zlecające z dnia 15.06.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-277/GB/10;

docetaksel (Taxotere®, Doxetaxel Winthrop®, Docetaxel Teva®) - pisma zlecające: z dnia 09.12.2009 r. znak M-PLE-460-8365-141/GB/09, z dnia 10.03.2010 r. znak 460-8365-219/GB/10;

gefitynib (Iressa®) - pismo zlecające z dnia 15.06.2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-277/GB/10.

Źródło: załącznik AW-7

2.1. Problem zdrowotny

Rak płuca (klasyfikowany wg **ICD-10 jako C.34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca**) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Co roku w Polsce odnotowuje się około 20 tys. zachorowań na raka płuca, standaryzowane współczynniki zachorowań wynoszą 14 na 100 tys. kobiet oraz 60 na 100 tys. mężczyzn.

Pierwotny rak płuca wywodzi się z komórek nabłonkowych. W praktyce klinicznej stosuje się podział na drobnokomórkowy rak płuca (15% wszystkich przypadków raka płuca) i **niedrobnokomórkowy rak płuca – NSCLC** (80%), co znajduje uzasadnienie w odmiennym przebiegu klinicznym, podejściu terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania. Pozostałe 5% przypadków raka płuca stanowią inne, rzadsze, niesklasyfikowane typy nowotworów. W NSCLC wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (30% wszystkich przypadków raka płuca) oraz rak **niepłaskonabłonkowy**, w tym: rak gruczołowy (40% wszystkich przypadków raka płuca) i rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raka płuca).

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. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.

Podejrzenie raka płuca opiera się na badaniach podmiotowych, przedmiotowych oraz obrazowych, a rozpoznanie raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego. Według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastases*) wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV. Stadia najbardziej zaawansowane, stanowiące prawie 60 - 80% nowo rozpoznanych przypadków, charakteryzowane są następująco:

- IIIB - każde T (guz), N3 (przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzły po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej), M0 (nieobecność przerzutów odległych);
lub T4 (guz każdej wielkości naciekający jedno miejsce z wymienionych: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, przełyk, kręgi, ostrogę główną lub z towarzyszącym nowotworowym wysiękiem opłucnowym, lub ze zmianami satelitarnymi w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne), każde N (przerzuty do węzłów chłonnych), M0 (nieobecność przerzutów odległych)
- IV - każde T (guz), N (przerzuty do węzłów chłonnych), M1 (obecność przerzutów do odległych narządów lub zmian satelitarnych po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne).

Leczenie NSCLC opiera się w dużej mierze na terapii skojarzonej, w której chemioterapia stosowana jest po chirurgicznym usunięciu guza w ramach lobektomii lub pneumonektomii oraz usunięciu węzłów chłonnych węzły i śródpiersia (stadium III). U chorych z rozpoznaniem NSCLC w stopniu zaawansowania IIIB z grupy T4N0 lub T4N1 możliwe jest radykalne postępowanie chirurgiczne, natomiast w przypadku stopnia zaawansowania IIIB T1-3N3 i T4N2-N3 oraz IV: radiochemioterapia, radioterapia, paliatywna chemioterapia w cyklach 21-dniowych lub jedynie leczenie objawowe (leczenie pacjentów w stadium uogólnienia choroby ma charakter wyłącznie paliatywny i prowadzone jest w celu zmniejszenia dolegliwości związanych z nowotworem i uzyskania poprawy jakości życia, a także wydłużenia czasu przeżycia). Wybór terapii zależy od sytuacji klinicznej, często wymagane jest spełnienie warunków takich jak: dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-ECOG-WHO lub ≥ 70 w skali Karnofsky'ego), prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie, nieobecność poważnych chorób współwystępujących lub następstw przebytego wcześniej leczenia, wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, ograniczona masa guza oraz możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi. Wskazaniem do radioterapii paliatywnej są: dolegliwości ze strony klatki piersiowej oraz objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub kości. W grupie pacjentów, u których w I linii leczenia 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**.

Źródło: [6, 23, 91, 113]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Zgodnie ze stanowiskami eksperckimi ██████████ następstwem NSCLC jest przedwczesny zgon. ██████████ wskazał także: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie oraz obniżenie jakości życia, gdyż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwami złośliwego nowotworu”.

W 2004 roku standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły odpowiednio 65,5 dla mężczyzn oraz 13,4 na 100 000 osób przypadku kobiet. W 2005 roku zarejestrowano 21 455 zgonów z powodu raka płuca.

Źródło: [113], załącznik AW-10, AW-11

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

[Redacted text block]

Źródło: załącznik AW-8

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim [Redacted] chemioterapia NSCLC w stadium zaawansowanym „może wydłużać czas przeżycia całkowitego oraz poprawiać jakość życia”.

Według stanowiska eksperckiego [Redacted] „poprzez ekstrapolację wyników badania porównującego leczenie docetakselem vs placebo, można przyjąć, że leczenie pemetreksedem pozwala uzyskać niewielkie, aczkolwiek w kategoriach statystycznych znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem objawowym”. Jednakże [Redacted] wyraził również następującą opinię: „Istotność wnioskowanej technologii medycznej z punktu widzenia potrzeb zdrowotnych uważam za średnią. Metoda ma charakter paliatywny, niewielki wpływ na czas przeżycia i jest względnie kosztowna. Do rozważenia w bardzo wąskiej kategorii chorych.”

Źródło: załącznik AW-10, AW-11

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Substancje czynne stanowiące komparatory dla pemetreksedu według analiz producenta, tj. docetaksel, erlotynib, gemcytabina i winorelbina są finansowane ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Źródło: [38]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wg danych NFZ oraz Krajowego Rejestru Nowotworów:

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca na podstawie danych DGL NFZ oraz danych KRN.

| Rozpoznanie | ICD-10 | Liczba numerów PESEL wg danych DGL NFZ | | | Liczba pacjentów wg KRN |
|---|--------|--|------|------|-------------------------|
| | | 2007 | 2008 | 2009 | 2007 |
| Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca | C34 | | | | bd |
| Oskrzele główne | C34.0 | | | | |
| Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne | C34.1 | | | | |
| Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe | C34.2 | | | | |
| Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne | C34.3 | | | | |
| Zmiany przekraczające granice oskrzela i płuca | C34.8 | | | | |
| Oskrzele lub płuco, nieokreślone | C34.9 | | | | |
| Łącznie | | | | | 22 108 |

Źródło: załącznik AW-9, <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Wg analizy producenta:

Tabela 2. Liczebność populacji pacjentów z II linią leczenia NSCLC w analizie dla preparatu Alimta® (producent – Eli Lilly) i dla preparatu Iressa® (producent – AstraZeneca).

| Populacja | | Liczebność | |
|--|---------------------------|--|--|
| | | Wg analizy producenta preparatu Alimta® [98] | Wg analizy producenta preparatu Iressa® [37] |
| Rak płuca | | | |
| Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) | | | |
| Niepłaskonabłonkowy NSCLC | | | |
| Stadium zaawansowane (IIIB, IV) | NSCLC (wszystkie typy) | | |
| | niepłaskonabłonkowy NSCLC | | |
| Stadium I-IIIa z progresją mimo leczenia | NSCLC (wszystkie typy) | | |
| | niepłaskonabłonkowy NSCLC | | |
| Leczenie I linii | NSCLC (wszystkie typy) | | |
| | niepłaskonabłonkowy NSCLC | | |
| Leczenie II linii | NSCLC (wszystkie typy) | | |
| | niepłaskonabłonkowy NSCLC | | |
| Terapia pemetreksedem | | | |

bd – brak danych ; ^a oszacowanie producenta w oparciu o udziały poszczególnych interwencji stosowanych w II linii leczenia (wyniki badania kwestionariuszowego); ^b pemetreksed nie został uwzględniony w analizie producenta preparatu Iressa®

Wg opinii ekspertów:

Stanowisko [REDACTED]

„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (nowotwór z przewagą typu innego niż rak płaskonabłonkowy) dotyczy w Polsce [REDACTED], co jest liczbą oszacowaną z uwzględnieniem wskaźników epidemiologicznych i struktury zaawansowania oraz proponowanych zasad kwalifikowania do programu” [kryteria – patrz pkt 2.2].

Źródło: załącznik AW-10

Stanowisko [REDACTED]

„Szacowana przeze mnie liczba chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia pemetreksedem w tym wskazaniu w ciągu roku [REDACTED]. Liczbę tę wyliczono kierując się następującymi wyliczeniami: Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce: ok. 20 000 rocznie (Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2008).

- w tym liczba raków niedrobnokomórkowych: ok. [REDACTED]
- w tym liczba chorych, u których dochodzi do uogólnienia nowotworu: ok. [REDACTED]
- w tym liczba chorych, którzy otrzymują chemioterapię I linii: ok. [REDACTED]
- w tym raków niepłaskonabłonkowych: ok. [REDACTED]
- w tym liczba chorych z odpowiedzią na pierwszorazowe leczenie: ok. [REDACTED]
- w tym liczba chorych, których stan ogólny pozwala na zastosowanie chemioterapii II linii: [REDACTED]

Źródło: załącznik AW-11

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Alimta®

- substancja chemiczna: pemetreksed
- postać farmaceutyczna: proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
- zarejestrowane dawki: 100 mg, 500 mg
- kod ATC: L01BA04 (grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego).

Alimta® (pemetreksed) to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii, zalecana dawka produktu Alimta® wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową: kwas foliowy i witaminę B12.

Źródło: [15] - załącznik AW-5

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 20 września 2004 r. Komisja Europejska przyznała firmie Eli Lilly Nederland B. V. pozwolenie na dopuszczenie preparatu Alimta® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (numery pozwoleń: EU/1/04/290/001, EU/1/04/290/002). Pozwolenie przedłużono 20 września 2009 r. Lek jest dostępny wyłącznie na receptę zastrzeżoną.

Źródło: [15] - załącznik AW-5

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Alimta® w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczona do stosowania: u nieleczonych 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.

Alimta® w monoterapii jest wskazana 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.

Alimta® w monoterapii jest wskazana 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**.

Źródło: [15] - załącznik AW-5

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Źródło: [15] - załącznik AW-7

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stanowisko [REDACTED]

„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (nowotwór z przewagą typu innego niż rak płaskonabłonkowy)”.

Źródło: załącznik AW-10

Stanowisko [REDACTED]

„Chorzy na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do progresji nowotworu po wcześniejszej chemioterapii I linii, z dodatkowymi warunkami przedstawionym w pkt. 2.” [stanowisko własne cytowane w p. 3.1. niniejszego raportu – przyp. analityka]

„Niniejsza opinia nie dotyczy innych potencjalnych zastosowań pemetreksedu (leczenie I linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, leczenie konsolidujące po chemioterapii I linii.”

Źródło: załącznik AW-11

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Preparat Alimta® jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu I i II linii niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Pismem z dnia 25.03.2009 r., znak MZ-PL-460-5227-284/JO/09 Ministerstwo Zdrowia zleciło „przygotowanie rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych technologii lekowych:

- pemetreksed (Alimta®) w leczeniu I rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc
- pemetreksed (Alimta®) w leczeniu II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc”.

MZ nie odpowiedziało na prośbę o doprecyzowanie zlecenia (pismo AOTM z dnia 02.06.2009 r., znak AOTM/1350/OT/073/219/09/JG). Od Narodowego Funduszu Zdrowia (pismo z dnia 02.07.2009 r., znak NFZ/CF/DGL/2009/073/0233/W/11592/KSE) otrzymano informację, że problem decyzyjny dotyczy zmiany sposobu finansowania substancji czynnej pemetreksed - przeniesienia z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów do terapeutycznego programu zdrowotnego. NFZ nie dysponował opisem programu terapeutycznego w momencie przekazania AOTM tej informacji.

Technologia lekowa „pemetreksed (Alimta®) w leczeniu I i II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca” stanowiła przedmiot obrad Rady Konsultacyjnej dnia 6 lipca 2009 r. Ze względu na niejasno sformułowany problem decyzyjny, brak projektu programu terapeutycznego oraz dostarczenie przez producenta analiz odnoszących się jedynie do finansowania pemetreksedu w ramach katalogu chemioterapii, nie wydano rekomendacji, o czym poinformowano NFZ i MZ w piśmie z dnia 07.07.2009 znak AOTM/1641/OT/0760/104/09/JG.

Źródło: [38]

2.3.2. Komparatory

Tabela 3. Pemetreksed i jego komparatory (wg Tabel 29, 30 z analizy wpływu na system ochrony zdrowia dostarczonej przez producenta)

| Technologia | Sposób podania | Długość cyklu terapii | Wielkość dawki | Średnia dawka w cyklu 21-dniowym ^a | Koszt 1 mg [PLN] | Koszt leku / cykl 21-dniowy [PLN] | Koszt podania ^b /cykl 21-dniowy [PLN] |
|------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------------|---|------------------|-----------------------------------|--|
| pemetreksed | i.v. | 21 dni | 500 mg/m ² /cykl | 850 mg | ■ | ■ | ■ |
| docetaksel | i.v. | 21 dni | 75 mg/m ² /cykl | 127,5 mg | ■ | ■ | ■ |
| erlotynib | p.o. | 30 dni | 150 mg/dzień | 3150 mg | ■ | ■ | ■ |
| gefitynib ^c | p.o. | 28 dni | 250 mg/dzień | 5250mg | ■ | ■ | ■ |
| gemcytabina | i.v. | 28 dni | 1000 mg/m ² 3x/cykl | 5100 mg | ■ | ■ | ■ |
| winorelbina | i.v. | 21 dni | 30 mg/m ² 2x/cykl | 102 mg | ■ | ■ | ■ |

^a oszacowana przy założeniu powierzchni ciała przeciętnego pacjenta z NSCLC 1,7 m²

^b preparaty doustne podawane są w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią, preparaty dożylnie w ramach hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym

^c preparat nieuwzględniony w analizie wpływu na budżet i ekonomicznej producenta, obecnie niefinansowany ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów ani w ramach WLR

^d na podstawie analizy wpływu na budżet przedłożonej przez producenta preparatu Iressa® (gefitynib)

^e oszacowanie własne analityka

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Stanowisko

„W ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca obecnie w Polsce stosowane są: docetaksel, pemetreksed, erlotynib (chorzy z mutacją w genie EGFR lub zwiększoną liczbą kopii genu EGFR). Inne leki (np. karboplatyna lub cisplatyna w monoterapii lub w schematach wielolekowych, gemcytabina lub winorelbina w monoterapii lub w schematach wielolekowych, etopozyd w monoterapii lub w schematach wielolekowych) są stosowane, ale stanowią postępowanie niezgodne z zaleceniami.”

Źródło: załącznik AW-10

Stanowisko

„Docetaksel w monoterapii, erlotynib w monoterapii, leczenie objawowe”

Źródło: załącznik AW-11

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

Stanowisko

„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (nowotwór z przewagą typu innego niż rak płaskonabłonkowy) może zastąpić docetaksel.”

Źródło: załącznik AW-10

Stanowisko

„Docetaksel w monoterapii, leczenie objawowe”

Źródło: załącznik AW-11

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Stanowisko

„Spośród metod zalecanych w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca najniższe koszty są związane ze stosowaniem docetakselu.”

Źródło: załącznik AW-10

Stanowisko

„Leczenie objawowe”

Źródło: załącznik AW-11

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Stanowisko

„Najskuteczniejszą metodą drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, która może być porównana z pemetreksedem, jest stosowanie docetakselu.”

Źródło: załącznik AW-10

Stanowisko

„Skuteczność leczenia docetakselem i erlotynibem jest porównywalna. Nie ma bezpośrednich badań porównujących skuteczność chemioterapii i erlotynibu. Można jednak przyjąć, że również wyniki obu tych metod byłyby podobne, z tym, że wskazaniem do zastosowania erlotynibu powinna być obecność mutacji genu EGFR w komórkach guza, a do chemioterapii – nieobecność tej mutacji (obecnie w Polsce nie wykonuje się rutynowo badania tkanek guza na obecność tej mutacji, co nie pozwala na racjonalny dobór leczenia). Vide zalecenia grupy ekspertów dotyczące tego zagadnienia.”

Źródło: załącznik AW-11

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Stanowisko

„W ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce zaleca się stosowanie docetakselu lub pemetreksedu oraz – w przypadku chorych z mutacją w genie EGFR lub zwiększoną liczbą kopii genu EGFR – erlotynibu.

Piśmiennictwo:

Krzakowski M i wsp. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Krzakowski M i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk 2009.

Jassem i wsp. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Nowotwory 2010.”

Źródło: załącznik AW-10

Stanowisko

„Tzw. „złotym standardem” w leczeniu II linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca pozostaje monoterapia docetakselem. Badanie porównujące leczenie docetakselem i pemetreksedem wykazało niemal identyczną skuteczność w tym wskazaniu (Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i wsp.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol, 2004; 22:1589-97).”

Źródło: załącznik AW-11

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna AOTM wydała dotychczas 1 rekomendację dotyczącą finansowania technologii lekowych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC).

Tabela 4. Rekomendacje Rady Konsultacyjnej AOTM.

| Uchwała Rady Konsultacyjnej | Treść rekomendacji |
|--|---|
| Uchwała nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu NSCLC w stadium III/IV po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii | Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie preparatu Tarceva® Uzasadnienie <ul style="list-style-type: none">Dane dotyczące stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (2 miesiące).Uzyskanie efektu zdrowotnego związane z bardzo dużymi nakładami finansowymi zdecydowanie przekracza akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO. |

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

Technologia lekowa „pemetreksed (Alimta®) w leczeniu I i II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca” stanowiła przedmiot obrad Rady Konsultacyjnej dnia 6 lipca 2009 r., jednakże nie podjęto decyzji w sprawie finansowania tego preparatu – patrz rozdział 2.3.1.5 niniejszego raportu.

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów

Stanowisko

- Wnioskowana technologia **powinna być finansowana** ze środków publicznych:

„Finansowanie z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanej w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których stwierdza się przewagę histologicznych typów innych niż płaskonabłonkowy, jest uzasadnione ze względu na wyniki:

- systematycznego przeglądu (Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol J-L. Second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2006; 51: 159-172) oraz metaanalizy (Tassinari D, Scarpì E, Sartori S i wsp. Second line treatments in non-small-cell lung cancer: a review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009; 135: 1596-1609) badań z losowym doбором chorych, które wykazały zmienną poprawę pod względem wskaźników przeżycia chorych poddawanych chemioterapii po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia w porównaniu do objawowego leczenia;

- badania z losowym doбором chorych (Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597), które wykazało porównywalny wpływ pemetreksedu i docetakselu w ramach drugiej linii leczenia na wskaźniki przeżycia i jakości życia chorych;

- analizy podgrup w badaniu z losowym doбором chorych (Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597) oraz badania z zastosowaniem pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia (Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551), który wykazała większą skuteczność pemetreksedu w przypadku stosowania u chorych z przewagą w nowotworze niepłaskonabłonkowych typów histologicznych.

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznych korzyści w związku z zastosowaniem chemioterapii w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca – niezależnie od stosowanego leku – jest większe w sytuacji, gdy:

- wcześniejsza chemioterapia (pierwsza linia leczenia) prowadzi do uzyskania obiektywnej odpowiedzi;
- czas między zakończeniem wcześniejszej chemioterapii i progresją choroby jest dłuższy niż 3 miesiące;
- stan ogólnej sprawności jest nadal dobry;
- zaawansowanie nowotworu jest stosunkowo niewielkie (np. zajęcie pojedynczego narządu wobec wielonarządowego zaawansowania).

Poza tym, skuteczność chemioterapii w leczeniu drugiej linii jest nieco większa u kobiet oraz u chorych z przewagą niepłaskonabłonkowych typów raka (Tassinari D, Scarpì E, Sartori S i wsp. Second line treatments in non-small-cell lung cancer: a review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009; 135: 1596-1609 // Di Maio M, Lama N, Morbiato A i wsp. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: A prognostic score from individual data of nine randomised trials. *Eur J Cancer* 2010; 46: 735-743).”

- Wnioskowana technologia **nie powinna być finansowana** ze środków publicznych
Ekspert nie wskazał argumentów przeciwko finansowaniu przedmiotowej technologii.

- **Stanowisko własne eksperta** w sprawie finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:

„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca może dotyczyć chorych:

- z rozpoznaniem gruczolakoraka lub wielokomórkowego raka oraz nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- w stopniach klinicznego zaawansowania IIIB (poza możliwościami radiochemioterapii lub radioterapii) lub IV;
- w wieku powyżej 18. roku życia;

- w stanie sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- poddawanych wcześniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych ≥ 70 . roku życia – wcześniejsza monoterapia);
- z progresją po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia);
- z chorobowymi zmianami, które są możliwe do zmierzenia (w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania z wyjątkiem sytuacji potwierdzonej progresji);
- bez objawów oraz otrzymujących stałe dawki kortykosteroidów w przypadku obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym;
- z prawidłową czynnością szpiku kostnego (liczba granulocytów $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$, liczba trombocytów $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$);
- z prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny $< 1,5$ x górnej granicy normy, klirens kreatyniny $\geq 45\text{ml/min}$);
- z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny $< 1,5$ x górnej granicy normy, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy < 3 x górnej granicy normy lub < 5 x górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie);
- bez przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12;
- bez objawów niepożądanych po stosowaniu wcześniejszej chemioterapii (wyjątek – wyłysienie).

W przypadku uznania możliwości finansowania z publicznych środków, **stosowanie pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca powinno być ograniczone do terapeutycznego programu zdrowotnego** [kryteria powyżej].”

Źródło: załącznik AW-10

Stanowisko

- Wnioskowana technologia **powinna być finansowana** ze środków publicznych:

Jest to jedna z niewielu opcji leczniczych u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do progresji po zastosowaniu chemioterapii w I linii. W dużym badaniu III fazy typu non-inferiority skuteczność pemetreksedu była w tej grupie chorych porównywalna ze skutecznością docetakselu, który jest standardowym lekiem stosowanym w tym wskazaniu. Równocześnie leczenie pemetreksedem związane było z nieco lepszym profilem toksyczności.

- Wnioskowana technologia **nie powinna być finansowana** ze środków publicznych

Leczenie pemetreksedem jest znacznie droższe niż leczenie docetakselem w tym samym zastosowaniu. Jest to postępowanie typowo paliatywne, a bezwzględny zysk w postaci przedłużenia całkowitego przeżycia jest niewielki (zakładając, że skuteczność pemetreksedu jest taka sama jak docetakselu, dla którego istnieje dowód w postaci badania porównawczego III fazy z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej).

- **Stanowisko własne eksperta** w sprawie finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:

Najpewniej wskaźniki farmakoeconomiczne pemetreksedu zastosowanego w niewyselekcjonowanej populacji chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z progresją po pierwszorazowej chemioterapii nie mieszczą się w granicach określonych dla technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Rozważyłbym natomiast refundowanie leku w przypadku równoczesnego spełnienia trzech warunków: 1. Nowotwór ma postać histologiczną inną niż rak płaskonabłonkowy (istnieją dowody na nieco wyższą aktywność pemetreksedu niż docetakselu w tej subpopulacji), co wynika z niższej ekspresji syntazy tymidylanowej, głównego substratu dla pemetreksedu w rakach niepłaskonabłonkowych. 2. We wcześniejszym leczeniu I linii uzyskano częściową odpowiedź trwającą co najmniej 3 miesiące (u chorych bez odpowiedzi na leczenie pierwszorazowe prawdopodobieństwo korzyści pod wpływem chemioterapii II linii jest bardzo małe). 3. Nie ma przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii II linii (odpowiednia wydolność narządowa, stopień sprawności 0 lub 1 w skali WHO, dobra tolerancja chemioterapii I linii, brak utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia). Postępowanie takie byłoby zgodne z przyjętymi przed kilkoma miesiącami zaleceniami grupy ekspertów [rekomendacja PTO 2010].”

Źródło: załącznik AW-11

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 5. Wykaz odnalezionych rekomendacji dla stosowania pemetreksedu w II linii leczenia NSCLC.

| Kraj / region | Organizacja | Rok wydania | Rodzaj rekomendacji | | | NSCLC niepłaskonabł onkowy ^a | Uwagi |
|-------------------------------|-------------|-------------|---------------------|--------------------|--------|---|---|
| | | | pozyt. | pozyt. z ogranicz. | negat. | | |
| Rekomendacje kliniczne | | | | | | | |
| Polska | PTO | 2010 | + | | | + | dobry stan ogólny, odpowiedź i brak utrwalonych powikłań po I linii |
| | | 2007 | + | | | | |
| | PTOK | 2009 | + | | | | odpowiednia selekcja pacjentów |
| | PUO | 2009 | + | | | + | dobry stan ogólny, odpowiedź i brak utrwalonych powikłań po I linii |
| Europa | ESMO | 2010 | + | | | + | |
| | | 2009 | + | | | | odpowiednia selekcja pacjentów |
| Świat | IASLC | 2010 | + | | | | odpowiednia selekcja pacjentów |
| | EORTC, SIOG | 2010 | + | | | | rekomendacja dla pacjentów >70 r.ż. |
| | IPE | 2008 | + | | | | zastrzeżenia do badania Hanna 2004 |
| Czechy | ČLS JEP | 2009 | + | | | | |
| Francja | Onco Centre | 2009 | + | | | + | |
| | OMIT | 2008 | + | | | | |
| | | 2007 | + | | | | |
| | Prescrire | 2005 | | | + | | „nic nowego”, brak przewagi nad docetaksem, mało danych o bezpieczeństwie |
| Hiszpania | ICO | 2005 | | + | | | po wcześniejszej chemioterapii taksanami lub przy wysokim ryzyku toksyczności hematologicznej |
| Wielka Brytania | NICE | 2007 | | | + | | |
| Włochy | UVEF | 2009 | + | | | + | |
| | | 2005 | | + | | | pacjenci z ryzykiem neutropenii z gorączką |
| Kanada | AHS | 2008 | + | | | | |
| | CCNS | 2007 | | + | | | przy niemożności stosowania docetakselu |
| USA | ASCO | 2009 | | + | | | u pacjentów z progresją po leczeniu pochodnymi platyny |
| | NCCN | 2008 | + | | | | dobry stan sprawności ECOG PS 0-2 |
| | PBM | 2005 | + | | | | dobry stan ogólny, w tym sprawności |
| Rekomendacje finansowe | | | | | | | |
| Francja | HAS | 2008 | + | | | + | „nic nowego” |
| | | 2005 | + | | | | |
| Szkocja | SMC | 2008 | + | | | + | dobry stan ogólny |
| Australia | PBAC | 2004 | + | | | | |
| Kanada | CED | 2008 | | | + | | PEM vs DOC brak różnic w OS, mniej ADR ale brak poprawy QL |
| Nowa Zelandia | PTAC | 2007 | | | + | | nie wykazano dodatkowych korzyści względem docetakselu |

poz. – pozytywna, poz. z ogranicz. – pozytywna z ograniczeniami, negat. – negatywna

BSC – najlepsze leczenie wspomagające, OS – przeżycie całkowite ogółem, ADR – działania niepożądane, QL – jakość życia

^a w danych rekomendacjach wskazywano na stosowanie pemetreksedu u pacjentów z niepłaskonablonkowym NSCLC, w pozostałych nie wspomniano o typie histologicznym nowotworu

4.1. Rekomendacje kliniczne

1. Polska

Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) – 2010, 2007

Rekomendacja z 2010 r.: „Udowodnioną aktywność w leczeniu chorych po wcześniejszej chemioterapii, z udziałem pochodnych platyny, wykazują docetaksel i pemetreksed, których skuteczność jest podobna. Schematy te różnią się natomiast profilem toksyczności. Podczas stosowania pemetreksedu konieczne jest podawanie witaminy B12 i kwasu foliowego. Kliniczna korzyść związana z chemioterapią II linii dotyczy głównie chorych z odpowiedzią na pierwszorazowe leczenie, w dobrym stanie ogólnej sprawności, z mniejszą masą nowotworu i dłuższym niż 3 miesiące czasem od zakończenia chemioterapii I linii do wystąpienia progresji. Nieco lepsze efekty uzyskuje się także u kobiet i u chorych na niepłaskonabłonkowe typy raka”.

„**Chemioterapia II linii może być rozważana** u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź, trwającą przynajmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych **w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia**. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed, natomiast **nie ma uzasadnienia stosowanie innych leków**. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (**pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy**, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatinę. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.”

W rekomendacji z 2007 r. PTO również rekomendowało terapię pemetreksedem jako alternatywną metodę leczenia dla docetakselu, jednak nie poruszano tam kwestii typu histologicznego nowotworu.

Źródło: [36], [35] - załącznik AW-29

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) - 2009

„**Monoterapia drugiej linii** z wykorzystaniem docetakselu lub **pemetreksedu** stanowi **jedną z możliwości leczenia i u starannie dobranych chorych** prowadzi do uzyskania okresowego ustąpienia dolegliwości oraz wydłużenia życia w porównaniu z przeżyciem osiąganym w następstwie stosowania wyłącznie aktywnego leczenia objawowego. Erlotynib - drobnocząsteczkowy inhibitor tyrozynowej kinazy - jest również skuteczny u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca poprzednio poddawanych chemioterapii. Można go stosować w ramach leczenia drugiej linii w przypadkach, w których nie ma możliwości stosowania chemioterapii lub występuje jej nietolerancja, oraz w ramach leczenia trzeciej linii po niepowodzeniu wcześniejszych dwóch linii chemioterapii. Najlepsze leczenie objawowe jest nadal wartościową metodą postępowania u chorych z upośledzoną sprawnością. Wiele zagadnień związanych z leczeniem drugiej linii u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wymaga wyjaśnienia (np. optymalny czas leczenia, ponowne stosowanie leków użytych w ramach wcześniejszej chemioterapii, najlepsze wykorzystanie leków celowanych) i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych w celu uzyskania poprawy rokowania chorych.”

Źródło: [47] – załącznik AW-30

Polska Unia Onkologii (PUO) – 2009

„**U wybranych chorych** z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała **obiektywną odpowiedź**, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (ponowne zastosowanie pierwotnego schematu, docetakselu, pemetreksedu lub erlotynibu). Leczenie to dotyczy **wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszego leczenia**. Stosowanie pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia może dotyczyć chorych na nowotwór o **histologii innej niż raka płaskonabłonkowego**.”

Źródło:[113] – załącznik AW-31

2. Europa

European Society for Medicines in Oncology (ESMO) – 2010, 2009

ESMO **rekomenduje** w II i III linii leczenia terapię docetakselom i gefitynibem, a także terapię pemetreksedem, ale tylko w grupie pacjentów z **nowotworem niepłaskonabłonkowym**. Według rekomendacji leczenie II linii zmniejsza symptomy związane z chorobą i przedłuża życie pacjentów. W rekomendacji z 2009 r. oprócz pemetreksedu i docetakselu polecano erlotynib, nie wymieniano natomiast gefitynibu. Zwracano również uwagę na konieczność właściwego wyselekcjonowania pacjentów do danego schematu leczenia.

Źródło:[22]- załącznik AW-32, [21]

3. Świat

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) – 2010

IASLC **rekomenduje** stosowanie pemetreksedu, erlotynibu lub docetakselu. Wskazuje na konieczność **odpowiedniej selekcji** pacjentów do leczenia II i III linii.

Źródło: [76] – załącznik AW-33

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) i International Society for Geriatric Oncology (SIOG) – 2010

W rekomendacji dotyczącej populacji pacjentów **powyżej 70 roku życia** EORTC i SIOG **rekomendują** pemetreksed i erlotynib w drugiej linii leczenia NSCLC. Zwracają jednak uwagę na brak danych prospektywnych odnośnie drugiej linii leczenia NSCLC u osób starszych oraz na to, że obniżanie się wraz z wiekiem sprawności nerek może wpływać na farmakodynamikę i farmakokinetykę pemetreksedu i innych leków.

Źródło: [72] – załącznik AW-34

International Panel of Experts (IPE) – 2008

IPE **rekomenduje** pemetreksed jako lek o skuteczności porównywalnej z docetaksemem, ale o korzystniejszym profilu toksyczności. W rekomendacji zwrócono uwagę na to, że badanie Hanna 2004 początkowo zaprojektowano jako badanie mające wykazać przewagę pemetreksedu nad docetaksemem (badanie typu *superiority*), dopiero w załączniku do protokołu nastąpiła zmiana na badanie *non-inferiority*.

Źródło: [26] – załącznik AW-35

4. Czechy

Česká onkologická společnost (ČOS ČLS JEP) - 2009

ČOS **rekomenduje** stosowanie pemetreksedu, erlotynibu lub docetakselu.

Źródło: [114] – załącznik AW-36

5. Francja

Onco Centre (OC) - 2009

OC **rekomenduje** stosowanie pemetreksedu w monoterapii NSCLC o charakterze przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym i **histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**.

Źródło: [69] – załącznik AW-37

Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques (OMIT), Bretagne – Pays de la Loire – 2008, 2007

OMIT **rekomenduje** stosowanie preparatu Alimta® (pemetreksed) w monoterapii w leczeniu NSCLC miejscowo zaawansowanego oraz z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii.

Źródło: [67], [68] – załącznik AW-38

Prescrire - 2005

Rekomendację sygnowano jako „**nic nowego**”, gdyż nie wykazano przewagi terapii pemetreksedem nad terapią docetaksemem, przy zbyt małej ilości danych na temat profilu bezpieczeństwa tych dwóch leków. **Prescrire nie rekomenduje** zastępowania docetakselu przez pemetreksed w drugiej linii leczenia.

Źródło: [82] – załącznik AW-39

6. Hiszpania

Institut Catala d'Oncologia (ICO) – 2005

ICO **rekomenduje** monoterapię pemetreksedem w leczeniu NSCLC w stadium lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym u pacjentów **po wcześniejszej chemioterapii taksanami** lub u których występuje **wysokie ryzyko toksyczności hematologicznej** związanej z docetaksemem.

Źródło: [33] – załącznik AW-40

7. Wielka Brytania

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) - 2007

NICE **nie rekomenduje** stosowania pemetreksedu w lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej postaci NSCLC. Dostępne dowody kliniczne – badanie RCT formalnie nie wykazało, iż jest to opcja o efektywności wyższej niż inne dostępne w leczeniu II rzutu NSCLC preparaty. Uzyskane korzyści nie przekładają się na istotny efekt terapeutyczny, taki jak oczekiwany czas przeżycia oraz jakość życia. Pemetreksed jest mniej efektywny kosztowo w porównaniu z docetakselem lub leczeniem objawowym (best supportive care – BSC). Nie zaleca się rutynowego stosowania pemetreksedu w ramach NHS.

Źródło: [62] – załącznik AW-49

8. Włochy

Unità di valutazione dell'efficacia del farmaco (UVEF) – 2009, 2005

UVEF **rekomenduje** stosowanie pemetreksedu wyłącznie w przypadku **precyzyjnego określenia typu histologicznego nowotworu**. W rekomendacji powołano się na francuskie raporty HAS z 2009 roku oraz z 2007. W raportach z 2007 nie wykazywano istotnej klinicznie różnicy w stosowaniu pemetreksedu lub docetakselu jeśli leki nie były stosowane konkretnie w histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. W rekomendacji z 2005 roku stosowanie pemetreksedu ograniczano wyłącznie do leczenia drugiej linii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia neutropenii z gorączką.

Źródło: [103], [104] – załącznik AW-41

9. Kanada

Alberta Health Services – 2008

AHS **rekomenduje** stosowanie pemetreksedu w paliatywnej chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuc.

Źródło: [1] - załącznik AW-42, [2] – załącznik AW-43

Cancer Care Nova Scotia (CCNS) - 2007

CCNS **rekomenduje** stosowanie pemetreksedu u **pacjentów, którzy nie mogą stosować docetakselu**. Pemetreksed wykazuje odmienny profil toksyczności niż docetaksel, w tym mniejsze objawy neutropenii, łysienia, neuropatii obwodowej i biegunki.

Źródło: [11]- załącznik AW-44, [12]

10. USA

American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice - 2009

ASCO rekomenduje pemetreksed w leczeniu drugiego rzutu NSCLC ze wskazaniem na pacjentów u których **po leczeniu pierwszego rzutu pochodnymi platyny** nastąpiła progresja.

Źródło: [5] – załącznik AW-45

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - 2008

NCCN **rekomenduje** terapię docetakselem, erlotynibem lub pemetreksedem u pacjentów w **dobrym stanie sprawności** - ECOG PS 0-2. W rekomendacji zwrócono uwagę, że u pacjentów ze stanem sprawności na poziomie 2 występuje wyższa toksyczność leczenia i przynosi ono mniej korzyści niż u pacjentów ze stanem sprawności 0-1. Pemetreksed ma podobną skuteczność i mniejszą toksyczność niż docetaksel.

Źródło: [58] – załącznik AW-46

Pharmacy Benefits Management (PBM) - 2005

PBM **rekomenduje** zastosowanie pemetreksedu w II linii leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Jakkolwiek nie wykazano, aby pemetreksed był skuteczniejszy od docetakselu, a dłuższy czas przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem wiązał się z większym odsetkiem pacjentów poddanych dalszej chemioterapii niż w grupie leczonej docetakselem, podobna odpowiedź na leczenie i mniejsza toksyczność pemetreksedu wydają się przemawiać za stosowaniem tego preparatu w II linii leczenia. Pacjent powinien spełniać następujące kryteria: stadium IIIB lub IV NSCLC bez przerzutów do mózgu, uprzednia chemioterapia, właściwe funkcjonowanie nerek, brak stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs), brak wysięgu opłucnowego, dobry stan sprawności (ECOG PS 0-2), zdolność do stosowania suplementacji witaminami.

Źródło: [64] - załącznik AW-47

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

1. Francja

Haute Autorite de Sante (HAS), Commission de la Transparence - 2008

HAS **rekomenduje** finansowanie pemetreksedu (Alimta®) w grupie pacjentów ze zmianami nowotworowymi **o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa** – jako leczenia stosowanego w warunkach szpitalnych. Równocześnie zwraca uwagę, że preparat ten w rekomendowanym wskazaniu nie wnosi nic nowego w porównaniu z docetakselem. W 2005 r. rekomendowano stosowanie preparatu Alimta® (pemetreksed) w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego, po wcześniejszej chemioterapii.

Źródło: [29] – załącznik AW-48, [30]

2. Szkocja

Scottish Medicines Consortium (SMC) - 2008

SMC **rekomenduje** finansowanie pemetreksedu (Alimta®) we wnioskowanym wskazaniu z zawężeniem populacji do pacjentów ze zmianami nowotworowymi **o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**, co uzasadniono wynikami retrospektywnej analizy rekomendowanej subpopulacji, która wykazała większą o 1,3 miesiąca medianę czasu przeżycia w grupie pemetreksedu. Dodatkowo rekomendację ograniczono do pacjentów w **dobrej kondycji**, którzy jako alternatywę mogą otrzymać leczenie docetakselem. Podkreślono fakt, iż efektywność kliniczna pemetreksedu jest porównywalna z innymi preparatami stosowanymi w leczeniu II rzutu NSCLC przy lepszym profilu bezpieczeństwa.

Wcześniejsze dwie rekomendacje (styczeń 2007, styczeń 2008) nie wyodrębniały subpopulacji pacjentów i były negatywne, odpowiednio ze względu na brak uzasadnienia ekonomicznego opartego na wynikach badań klinicznych oraz fakt, iż przedstawione uzasadnienie nie było wystarczająco mocne.

Źródło: [65] – załącznik AW-50

3. Australia

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - 2004

PBAC **rekomenduje** finansowanie pemetreksedu (Alimta®) w oparciu o analizę minimalizacji kosztów porównującą pemetreksed i docetaksel w dawkach o podobnej efektywności. W całkowitym koszcie pod uwagę powinny być wzięte koszty towarzyszące przygotowaniu do leczenia i koszty podania chemioterapii.

Źródło: [66] – załącznik AW-51

4. Kanada

Ministry of Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs, Committee to Evaluate Drugs (CED) - 2008

CED **nie rekomenduje** finansowania pemetreksedu (Alimta®) w ramach Cancer Care Ontario's New Drug Funding Program, ze względu na brak różnic w przeżyciu pacjentów leczonych pemetreksedem i pacjentów leczonych docetakselem. W rekomendacji zwrócono uwagę, że leczenie pemetreksedem dawało mniej skutków ubocznych, ale nie przekładało się to na istotną poprawę jakości życia. Zatem wyższy koszt pemetreksedu niż koszt alternatywnych terapii wydaje się nie mieć uzasadnienia. Finansowanie pemetreksedu może być rozważone w przypadku znacznego obniżenia ceny leku.

Źródło: [56] – załącznik AW-52

5. Nowa Zelandia

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) - 2007

PTAC **nie rekomenduje** finansowania pemetreksedu (Alimta®) we wnioskowanym wskazaniu, gdyż nie wykazano dodatkowych korzyści względem docetakselu, który jest już refundowany w leczeniu drugiego rzutu NSCLC.

Źródło: [84] - załącznik AW-53

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Pemetreksed (Alimta®) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (załącznik nr 1f do zarządzenia Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.) we wskazaniach:

C34.X nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: C34.0 oskrzele główne, C34.1 płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne, C34.2 płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe, C34.3 płat 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.

Źródło: [38]

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Według informacji otrzymanych od producenta pemetreksed (Alimta®) w styczniu 2009 r. był refundowany w następujących krajach europejskich: Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Węgry. Nie był refundowany w następujących krajach: Luksemburg, Łotwa, Wielka Brytania.

Źródło: [111]

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W analizie producenta pemetreksed i docetaksel porównano bezpośrednio w oparciu o wyniki 8 publikacji dotyczących tego samego badania RCT (Tabela 7). Publikacją bazową, do której nawiązywały pozostałe publikacje była pozycja Hanna 2004.

W analizie producenta wspomniano o będącym w toku badaniu klinicznym porównującym pemetreksed z erlotynibem, jednak ze względu na brak wyników, zdecydowano się na zestawienie wyników badania porównującego erlotynib z placebo (Shepherd 2005) z wynikami badania Hanna 2004. W trakcie przygotowywania niniejszego raportu odnaleziono abstrakt Vamvakas 2010 przedstawiający wstępne wyniki wspomnianego badania porównującego pemetreksed z erlotynibem.

Nie odnaleziono badań porównujących pemetreksed z gemcytabiną, dlatego zestawiono wyniki badania II fazy dla gemcytabiny (Sculier 2000) z wynikami badania Hanna 2004.

Nie odnaleziono badań porównujących pemetreksed z winorelbina ani badania, którego wyniki można by zestawić z wynikami badania Hanna 2004.

Definicje punktów końcowych (wg publikacji Hanna 2004):

Całkowite przeżycie (OS) – czas od daty randomizacji do daty **śmierci** z jakiegokolwiek powodu. Dla pacjentów pozostających przy życiu w momencie ostatniego follow-up zastosowano cenzurowanie.

Czas wolny od progresji (PFS) – czas od daty randomizacji do udokumentowanej **progresji lub śmierci** z jakiegokolwiek powodu. Dla pacjentów pozostających przy życiu i bez progresji choroby w momencie ostatniego follow-up zastosowano cenzurowanie.

Czas do wystąpienia choroby (TPD) - czas od daty randomizacji do udokumentowanej **progresji**. Dla pacjentów, którzy umarli bez udokumentowanej progresji zastosowano cenzurowanie w momencie śmierci. Dla pacjentów pozostających przy życiu i bez progresji choroby w momencie ostatniego follow-up zastosowano cenzurowanie w momencie ostatniego follow-up.

Czas do wystąpienia niepowodzenia terapii (TTF) - czas od daty randomizacji do daty **progresji choroby, przerwania leczenia lub śmierci** z jakiegokolwiek powodu. Dla pacjentów pozostających przy życiu i bez progresji choroby w momencie ostatniego follow-up i pacjentów, którzy przegrali badanie zastosowano cenzurowanie w momencie ostatniego follow-up.

Odpowiedź na leczenie (OR) – oceniana przy zastosowaniu kryteriów the Southwest Oncology Group i wymagająca potwierdzenia przynajmniej 4 tygodnie po jej zainicjowaniu; $OR = CR + PR$

Całkowita odpowiedź (CR) – całkowity zanik wszystkich możliwych do oceny zmian nowotworowych;

Częściowa odpowiedź (PR) - $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy wyników prostopadłych wymiarów mierzalnych zmian nowotworowych;

Progresja choroby (PD) - $\geq 50\%$ zwiększenie sumy wyników prostopadłych wymiarów mierzalnych zmian nowotworowych, pogorszenie się tych zmian lub pojawienie nowych

Stabilizacja choroby (SD) – niekwalifikowanie się do CR, PR lub PD

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DR) – czas od pierwszej daty wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do udokumentowanej **progresji lub śmierci** z jakiegokolwiek powodu. Dla pacjentów pozostających przy życiu i bez progresji choroby w momencie ostatniego follow-up zastosowano cenzurowanie w momencie ostatniego follow-up.

W publikacji Vamvakas 2010 wystąpił ponadto punkt końcowy:

Odsetek kontroli choroby (DCR) – inaczej wskaźnik braku progresji; $DCR = CR + PR + SD$

Tabela 6. Porównanie metodyki w analizie producenta z metodyką odnalezionych przeglądów.

| Autorzy i rok publikacji | Cel opracowania | Czas objęty wyszukiwaniem | Kryteria włączenia dowodów naukowych | Łączna liczba pacjentów w badaniach | Liczba i charakterystyka włączonych badań | Uwagi |
|---|--|-----------------------------|---|--|---|--|
| Analiza kliniczna producenta 2010 (Kryst et al. 2010) | ocena efektów klinicznych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) stosowania preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w odniesieniu do stosowania w tym wskazaniu w Polsce docetakselu, erlotynibu, gemcytabiny i winorelbiny | do 26-28.02. 2010 | populacja: pacjenci poddani terapii II rzutu NSCLC, interwencja: pemetreksed, komparatory: monoterapia docetakselem, erlotynibem, gemcytabiną, winorelbina, punkty końcowe: efekty terapeutyczne (całkowite przeżycie, ryzyko braku całkowitego przeżycia w trakcie jednego roku, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do progresji choroby, czas do uzyskania odpowiedzi, czas do niepowodzenia leczenia, długość trwania odpowiedzi, długość trwania korzyści klinicznej), odpowiedź na leczenie (całkowita/częściowa odpowiedź, stabilna choroba, progresywna choroba, jakość życia, ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych), rodzaj badań: randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii; badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanej terapii. | PEM vs DOC - 571: PEM – 283 DOC – 288 ERL - 488 pl - 243 gem - 77 | 1 badanie RCT PEM vs DOC 1 badanie RCT PEM vs ERL (w toku – brak wyników w momencie przygotowywania analizy przez producenta) 1 badanie RCT ERL 1 badanie RCT gem | dla porównania PEM vs DOC wykorzystano 8 publikacji dotyczących tego samego badania RCT, z czego 3 dostępne w postaci pełnych tekstów: Hanna 2004, Weiss 2006, Pujol 2007, oraz 5 w formie abstraktów (doniesienia konferencyjne): Hanna 2003, Manegold 2003, Pujol 2004, Demarinis 2006, Peterson 2007 nie odnaleziono badania dla winorelbiny |
| Scagliotti 2009 | analiza różnic w efektywności pemetreksedu w zależności od histologii niedrobnokomórkowego raka płuca | nie podano | interwencja: pemetreksed 500 mg/m ² pc. co 21 dni rodzaj badań: badanie typu RCT | II rzut: 571 PEM – 283 DOC – 288 | 2 badania RCT, w tym 1 dotyczące II rzutu leczenia (Hanna 2004) | w niniejszym raporcie wykorzystano wyniki dotyczące leczenia II rzutu |
| Hawkins 2009 | udowodnienie konieczności uwzględniania wyników wszystkich dostępnych badań w metaanalizach dotyczących II rzutu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca | od 01.01.1997 do 24.10.2007 | populacja: pacjenci z NSCLC, którzy otrzymali uprzednio chemioterapię, w tym przynajmniej część pacjentów w III/IV stadium choroby punkty końcowe: ryzyko względne dla przeżycia całkowitego interwencja: jedna lub więcej z następujących terapii: pemetreksed 500 mg/m ² pc co 21 dni; docetaksel 75 mg/m ² pc co 21 dni; erlotynib 150 mg na dzień, gefitynib 250 mg na dzień (bez badań zwierających radioterapię) rodzaj badań: badanie typu RCT | PEM - 283 DOC - 1126 ERL – 488 placebo - 855 | 6 badań RCT, w tym jedno w formie prezentacji konferencyjnej | analiza bez uwzględniania typu histologicznego nowotworu |

Tabela 7. Charakterystyka publikacji o „wyższej wiarygodności” (≥2 pkt. w skali Jadad) włączonych do analizy klinicznej producenta – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabel 3, 39, 42 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy i rok publikacji | Metodyka | Okres obserwacji | Liczba i charakterystyka populacji | Interwencja | Wyniki dla punktów końcowych | | | | | | | | | | Analiza typów histologicznych | Uwagi | | | | | | |
|---------------------------|--|---|--|---|------------------------------|------|-----------|-----|-----|----|----|----|-----|-----|-------------------------------|-------|-----------|---|--|-----|---|--|
| | | | | | OS | 1yOS | PFS | TPD | TTF | OR | TR | DR | SDR | DSD | | | QL (LCSS) | G3/4T | | | | |
| Hanna 2004 | RCT bez zaślepienia | do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia, podjęcia przez pacjenta lub badacza decyzji o wyłączeniu z badania (do ok. 21 miesięcy, mediana dla follow-up 7,5 miesiąca) | 571 - ITT (efektywność): PEM – 283 DOC – 288 541 - PP (bezpieczeństwo): PEM – 265 DOC – 276 532 – czynniki wpływające na przeżycie (do follow-up zmarło 409 pacjentów) | pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m2 p.c. przez 10 min vs docetaksel i.v. w dawce 75 mg/m2 p.c. przez 1h (oba w 1-szym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia) | + | + | + | + | + | + | + | + | | | + | + | nie | badanie pierwotne bazowe, dane wykorzystane w pozostałych badaniach pierwotnych | | | | |
| Pujol 2007 | | | | | + | + | | | | | | | | | | | + | nie | retrospektywna analiza przeżycia wolnego od toksyczności w stopniu 3/4 | | | |
| Peterson 2007 (abstrakt) | | | | | + | | | | | | | | | | | | | | | tak | retrospektywna analiza przeżycia w zależności od typu histologicznego nowotworu | |
| Weiss 2006 | | | | | + | + | | + | | + | | | | | + | | | | + | nie | retrospektywna analiza porównująca pacjentów poniżej i powyżej 70 roku życia | |
| Manegold 2003 (abstrakt) | | | | | bd (prawdopodobnie j.w.) | | | | | | | | | | | | | | | + | nie | prezentacja części wyników zawartych później w publikacji Hanna 2004 |
| Hanna 2003 (abstrakt) | | | | | bd (prawdopodobnie j.w.) | | 571 - ITT | | | | | | | | | | | | | + | nie | zwiastun publikacji Hanna 2004 |
| Pujol 2004 (abstrakt) | wszystkie publikacje dotyczą pacjentów uczestniczących w tym samym RCT RCT bez zaślepienia + obserwacyjne | obserwacja w trakcie i po zakończeniu RCT | PEM – 265 DOC – 276 | w trakcie RCT – j.w.; po zakończeniu RCT: brak chemioterapii lub docetaksel lub inny rodzaj chemioterapii | + | | | | | | | | | | | | nie | retrospektywna analiza przeżycia z uwzględnieniem różnic w terapii, której pacjenci byli poddawani po zakończeniu badania RCT | | | | |
| Demarinis 2006 (abstrakt) | | obserwacja w trakcie RCT i do 23 miesięcy po jego zakończeniu | 532 – czynniki wpływające na przeżycie (do follow-up zmarło 519 pacjentów) | w trakcie RCT – j.w.; po zakończeniu RCT: bd | + | | | | | | | | | | | | | nie | retrospektywna analiza przeżycia wg danych dostępnych 23 miesiące po analizie przedstawionej w publikacji Hanna 2004 | | | |

OS (overall survival) – całkowity czas przeżycia; **1yOS** (1 year overall survival rate) – jednoroczne przeżycie – odsetek pacjentów; **PFS** (progression-free survival) – czas wolny od progresji; **TPD** (time to progression disease) – czas do wystąpienia progresji choroby; **TTF** (time to treatment failure) – czas do wystąpienia niepowodzenia terapii; **OR** (overall response) – odpowiedź na leczenie; **TR** (time to response) – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; **DR** (duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; **SDR** (stable disease rate) – stabilizacja choroby; **DSD** (duration of stable disease) – czas trwania stabilizacji choroby; **QL** (quality of life) – jakość życia; **LCSS** (The Lung Cancer Symptom Scale) – płucne działania niepożądane; **G3/4T** (grade 3/4) - powikłania toksyczne stopnia 3/4

Tabela 8. Charakterystyka publikacji o „niższej wiarygodności” włączonych do analizy klinicznej producenta – pemetreksed (wg Tabel 39 i 42 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy i rok publikacji | Metodyka | Okres obserwacji | Liczba i charakterystyka populacji | Interwencja | Wyniki dla punktów końcowych | | | | | | | | | | | | Analiza typów histologicznych | Uwagi | |
|--------------------------|---|---|------------------------------------|---|------------------------------|------|-----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|-----------|-------|-------------------------------|------------------------|---|
| | | | | | OS | 1yOS | PFS | TPD | TTF | OR | TR | DR | SDR | DSD | QL (LCSS) | G3/4T | | | |
| Russo 2008 | nierandomizowane bez zaślepienia obserwacyjne | do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia | PEM – 95 | pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m ² p.c. przez 10 min (w 1-szym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia) | + | | + | | | + | | | | | | + | nie | badanie bezpieczeństwa | |
| Bearz 2008 | | j.w. lub do decyzji pacjenta o zakończeniu terapii | PEM - 160 | | + | | + | | | + | | | | | | | + | nie | badanie bezpieczeństwa |
| Cullen 2007 (abstrakt) | randomizowane bez zaślepienia | badanie zakończono po analizie danych od 588 pacjentów z 600, kiedy wstępna analiza wykazała brak korzyści klinicznych z zastosowania wyższej dawki pemetreksedu przy jej większej toksyczności | PEM - 588 | pemetreksed i.v.: dawka 500 mg/m ² p.c. vs 900 mg/m ² p.c. | + | | + | | | + | | | | | | | + | nie | II część badania III fazy – porównanie dawek pemetreksedu |

OS (overall survival) – całkowity czas przeżycia; **1yOS** (1 year overall survival rate) – jednoroczne przeżycie – odsetek pacjentów; **PFS** (progression-free survival) – czas wolny od progresji; **TPD** (time to progression disease) – czas do wystąpienia progresji choroby; **TTF** (time to treatment failure) – czas do wystąpienia niepowodzenia terapii; **OR** (overall response) – odpowiedź na leczenie; **TR** (time to response) – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; **DR** (duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; **SDR** (stable disease rate) – stabilizacja choroby; **DSD** (duration of stable disease) – czas trwania stabilizacji choroby; **QL** (quality of life) – jakość życia; **LCSS** (The Lung Cancer Symptom Scale) – płucne działania niepożądane; **G3/4T** (grade 3/4) - powikłania toksyczne stopnia 3/4;

Tabela 9. Charakterystyka pozostałych publikacji włączonych do analizy klinicznej producenta – erlotynib, gemcytabina (wg Tabel 29, 30, 34, 35 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy i rok publikacji | Metodyka | Okres obserwacji | Liczba i charakterystyka populacji | Interwencja | Wyniki dla punktów końcowych | | | | | | | | | | | Analiza typów histologicznych | Uwagi | | |
|--------------------------|-----------------------------------|---|------------------------------------|---|------------------------------|------|-----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|-----------|-------------------------------|-------|-------|--|
| | | | | | OS | 1yOS | PFS | TPD | TTF | OR | TR | DR | SDR | DSD | QL (LCSS) | | | G3/4T | |
| Shepherd 2005 | RCT podwójnie zaślepione | do 24 miesięcy | ERL – 488 pl - 243 | erlotynib p.o. w dawce 150mg 1xdzień vs placebo p.o. | + | | + | | | | + | | | | | | | nie | wyniki badania zestawiono (bez oceny statystycznej) z wynikami dla pemetreksedu pochodzącymi z publikacji Hanna 2004 |
| Sculier 2000 | badanie II fazy, nierandomizowane | Mediana follow-up 24 tygodnie (zakres 1-100 tyg.) | gem - 77 | gemcytabina i.v. w dawce 1g/m ² przez 30 min w 1-szym, 8-mym i 15-tym dniu cyklu | + | | | | | | + | | | | | | | nie | |

Tabela 10. Charakterystyka badania odnalezonego przez analityków.

| Autorzy rok publikacji | Metodyka | Okres obserwacji | Liczba i charakterystyka populacji | Interwencja | Wyniki dla punktów końcowych | | | | | | | | | | | Analiza typów histologicznych | Uwagi | | | |
|------------------------|------------------|--|---|--|------------------------------|------|-----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|-----------|-------------------------------|-------|-----|--|-----|
| | | | | | OS | 1yOS | PFS | TPD | TTF | OR | TR | DR | SDR | DSD | QL (LCSS) | | | | G3/4T | DCR |
| Vamvakas 2010 | abstrakt ASCO | bd (pacjenci włączani 01.2006-12.2009) | 327 analiza PP: 297 PEM – 147, ERL - 150 | pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m ² p.c. przez 10 min (w 1-szym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia) vs erlotynib p.o. 150 mg/dzień | + | | | + | | | + | | | | | | | nie | II i III linia leczenia; od 07.2008 włączani tylko pacjenci z niepłaskonabłonkowym NSCLC | - |
| | prezentacja ASCO | bd (pacjenci włączani 01.2006-04.2010) | 332 efektywność PP: 324 PEM – 161, ERL – 163; bezpieczeństwo ITT:332 PEM – 166, ERL - 166 | | + | + | | | + | | | + | | | | | | + | | |

OS (overall survival) – całkowity czas przeżycia; **1yOS** (1 year overall survival rate) – jednoroczne przeżycie – odsetek pacjentów; **PFS** (progression-free survival) – czas wolny od progresji; **TPD** (time to progression disease) – czas do wystąpienia progresji choroby; **TTF** (time to treatment failure) – czas do wystąpienia niepowodzenia terapii; **OR** (overall response) – odpowiedź na leczenie; **TR** (time to response) – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; **DR** (duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; **SDR** (stable disease rate) – stabilizacja choroby; **DSD** (duration of stable disease) – czas trwania stabilizacji choroby; **QL** (quality of life) – jakość życia; **LCSS** (The Lung Cancer Symptom Scale) – płucne działania niepożądane; **G3/4T** (grade 3/4) - powikłania toksyczne stopnia 3/4; **DCR** (disease control rate) – odsetek kontroli choroby

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

- 1) Odnaleziono wstępne wyniki wspomnianego w analizie producenta badania **NCT00440414, porównującego terapię pemetreksedem i terapię erlotynibem** – abstrakt konferencyjny ASCO **Vamvakas 2010** i prezentację przedstawioną na tej konferencji. Nie były one dostępne w momencie przygotowywania analizy przez producenta. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki zamieszczone w prezentacji, gdyż są obszerniejsze i aktualniejsze niż dane zamieszczone w abstrakcie. Ponadto odnaleziono przegląd Scagliotti 2009. W publikacji tej powtórzono wyniki przedstawione w abstrakcie Peterson 2007 (włączonym do analizy producenta), uwzględniające typy histologiczne nowotworu. Dodatkowo podano jednak wartości p dla przeżycia wolnego od progresji (PFS). W niniejszym raporcie zdecydowano się również zaprezentować wyniki metaanalizy Hawkins 2009, która nie uwzględniała typu histologicznego nowotworu, jednakże porównywała przeżycie całkowite dla różnych terapii stosowanych w II linii leczenia NSCLC w odniesieniu do placebo.
- 2) Analiza kliniczna producenta **dotyczy głównie porównania pemetreksedu z jednym komparatorem – docetaksem**, gdyż tylko dla tego komparatora dostępne były wyniki porównania bezpośredniego (badanie Hanna 2004 i publikacje opierające się na danych w nim przedstawionych – patrz Tabela 7 niniejszego raportu). Poza tym zestawiono wyniki otrzymane w grupie przyjmującej pemetreksed w badaniu Hanna 2004 (pemetreksed vs docetaxel) z wynikami otrzymanymi w grupie przyjmującej erlotynib w badaniu Shepherd 2005 (erlotynib vs placebo) oraz z wynikami otrzymanymi u pacjentów przyjmujących gemcytabinę w badaniu Sculier 2000 (badanie II fazy, nierandomizowane). Nie pozwala to na wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków odnośnie efektywności klinicznej pemetreksedu w porównaniu do erlotynibu lub gemcytabiny. Nie odnaleziono badań odnośnie efektywności klinicznej winorelbiny w leczeniu II linii NSCLC.
- 3) Zgodnie z ChPL i projektem programu terapeutycznego populacją docelową dla II linii leczenia NSCLC przy pomocy pemetreksedu są pacjenci z nowotworem **o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**. Z publikacji opisujących wyniki badania porównującego pemetreksed z docetaksem (badanie Hanna 2004), **jedynie w abstrakcie Peterson 2007 podano wyniki dla tej subpopulacji pacjentów z NSCLC i są one zaprezentowane tylko dla dwóch punktów końcowych: przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji**. Dla pozostałych punktów końcowych podano wyniki bez podziału na typy histologiczne nowotworu.
- 4) Dostępne w postaci publikacji i wykorzystane w przedłożonej przez producenta analizie **bezpieczeństwa** dane dotyczą **całej populacji pacjentów z NSCLC**. Jednakże w analizie ekonomicznej wykorzystano udostępnione przez producenta szczegółowe wyniki badania Hanna 2004 dotyczące ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w podziale na typ histologiczny guza (wyniki dla subpopulacji z guzem o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa).
- 5) Badanie Hanna 2004 początkowo było zaplanowane jako badanie typu **superiority** (wykazanie przewagi pemetreksedu), dopiero w czasie jego trwania zmieniono metodologię statystyczną i typ badania na **non-inferiority** (celem wykazanie, że pemetreksed jest nie gorszy niż docetaxel). Z tego względu wyniki badania należy interpretować ostrożnie, raczej jako świadczące o porównywalności efektywności klinicznej pemetreksedu i docetakselu, niż o przewadze któregoś leku w danym punkcie końcowym czy danej subpopulacji.
- 6) Według doniesień literaturowych **czynnikiem prognostycznym** odnośnie przeżycia całkowitego pacjentów z NSCLC może być jakość życia oszacowana przed rozpoczęciem leczenia za pomocą Uniscale, natomiast tego znaczenia nie mają wyniki wg skali LCSS (Qi 2009). W badaniu Hanna nie podano wyjściowej punktacji jakości życia pacjentów (mierzonej przed rozpoczęciem leczenia). Ponadto używano skali LCSS. Stąd nie wiadomo, czy populacje pacjentów różniły się pod tym względem.
- 7) W raporcie NICE oceniającym aplikację firmy z 2006 roku (ERG Report „Pemetrexed for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer”) zawarto następujące uwagi odnośnie badania Hanna 2004:
 - w badaniu uczestniczyło 125 ośrodków z 23 krajów, a średnia liczba pacjentów przypadająca na ośrodek to 4 osoby – mogło to mieć **niekorzystny wpływ na randomizację** i budzi pewne wątpliwości odnośnie przydatności wyników dla poszczególnych krajów;
 - z badania wyłączono pacjentów ze znaczną utratą masy ciała ($\geq 10\%$) w ciągu 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania – w rezultacie populacja włączona do badania mogła być **w lepszym stanie zdrowia** niż rzeczywista populacja docelowa dla pemetreksedu.

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.4.1.1. Informacje z raportu

PEMETREKSED VS DOCETAKSEL

Tabela 11. Całkowite przeżycie pacjentów (OS) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabel 7, 9 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy, rok publikacji | | Typ histologiczny niedrobno komórkowego raka płuca | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------|--|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|-------------------|---|
| | | bez podziału na typy | | | | płaskonabłonkowy | | | niepłaskonabłonkowy | | | | |
| | | Mediana przeżycia (zakres) [miesiące] | | HR zgonu [CI 95%] | p | Mediana przeżycia [miesiące] | | HR zgonu [CI 95%] | p | Mediana przeżycia [miesiące] | | HR zgonu [CI 95%] | p |
| | | PEM | DOC | | | PEM | DOC | | | PEM | DOC | | |
| Analiza producenta 2010 | Hanna 2004 | 8,3 | 7,9 | 0,99 [0,82;1,20] | 0,226 | bd | | | bd | | | | |
| | Manegold 2003 (abstrakt) | (7,0;9,4) | (6,3;9,2) | | | bd | | | bd | | | | |
| | Demarinis 2006 | 8,3 (7,0;9,4) | 8,0 (6,6;9,3) | 0,97 [0,81;1,15] | bd | bd | | | bd | | | | |
| | Weiss 2006 | ≥70 lat | 9,5 | 7,7 | 0,86 [0,53;1,42] | bd | bd | | | bd | | | |
| | | <70 lat | 7,8 | 8,0 | 1,02 [0,82;1,26] | bd | bd | | | bd | | | |
| | Peterson 2007 (abstrakt) | bd | | | 6,2 | 7,4 | 1,56 [1,08;2,26] | 0,018 | 9,3 | 8,0 | 0,78 [0,61;0,997] | 0,048 | |

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobno komórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel dla punktu końcowego **całkowite przeżycie pacjentów (OS)**. Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na typ histologiczny nowotworu (Peterson 2007 – abstrakt) wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść pemetreksedu w przypadku nowotworu płaskonabłonkowego i znajdującą się **na pograniczu istotności statystycznej różnicę na korzyść pemetreksedu** w przypadku nowotworu **niepłaskonabłonkowego**.

Tabela 12. Ryzyko braku całkowitego przeżycia w trakcie 1 roku (1yOS) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 10 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy, rok publikacji | | Typ histologiczny niedrobno komórkowego raka płuca | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|--|------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----|-------------|---------------------|-----------------------|-----|-------------|---|
| | | bez podziału na typy | | | | płaskonabłonkowy | | | niepłaskonabłonkowy | | | | |
| | | Odsetek pacjentów [%] | | RR [CI 95%] | p | Odsetek pacjentów [%] | | RR [CI 95%] | p | Odsetek pacjentów [%] | | RR [CI 95%] | p |
| | | PEM | DOC | | | PEM | DOC | | | PEM | DOC | | |
| Analiza producenta 2010 | Hanna 2004 | 70,3 | 70,3 | 1,00 [0,90; 1,12] | 0,96 | bd | | | bd | | | | |
| | Weiss 2006 | ≥70 lat | 79,6 | 76,9 | 1,02 [0,82; 1,28] | 0,84 | bd | | | bd | | | |
| | | <70 lat | 69,2 | 69,2 | 1,00 [0,89; 1,13] | 1,00 | bd | | | bd | | | |

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobno komórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel dla punktu końcowego **ryzyko braku całkowitego przeżycia w trakcie 1 roku (1yOS)**. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji (PFS) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 11 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy, rok publikacji | | Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------|---|-----------------|-----------------------|------|---------------------------------------|-----|-----------------------|---------------------|---------------------------------------|-----|-----------------------|----|
| | | bez podziału na typy | | | | płaskonabłonkowy | | | niepłaskonabłonkowy | | | | |
| | | Mediana przeżycia (zakres) [miesiące] | | HR progresji [CI 95%] | p | Mediana przeżycia (zakres) [miesiące] | | HR progresji [CI 95%] | p | Mediana przeżycia (zakres) [miesiące] | | HR progresji [CI 95%] | p |
| | | PEM | DOC | PEM | | DOC | PEM | DOC | | | | | |
| Analiza producenta 2010 | Hanna 2004 | 2,9 (0-18,2) | 2,9 (0-19,5) | 0,97 [0,82;1,16] | 0,76 | bd | | | bd | | | | |
| | Peterson 2007 (abstrakt) | bd | | | | 2,3 | 2,7 | 1,40 [1,01;1,96] | bd | 3,1 | 3,0 | 0,82 [0,66;1,02] | bd |

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel dla punktu końcowego **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**. Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na typ histologiczny nowotworu wykazała znajdującą się na pograniczu istotności statystycznej różnicę na niekorzyść pemetreksedu w przypadku nowotworu płaskonabłonkowego i **brak istotnych statystycznie różnic** w przypadku nowotworu niepłaskonabłonkowego.

Tabela 14. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF) - pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 13 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy, rok publikacji | | Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|---|-------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------|-----|-------------|---------------------|-----------------------------|--|-------------|---|
| | | bez podziału na typy | | | | płaskonabłonkowy | | | niepłaskonabłonkowy | | | | |
| | | Mediana (zakres) [miesiące] | | HR [CI 95%] | p | Mediana (zakres) [miesiące] | | HR [CI 95%] | p | Mediana (zakres) [miesiące] | | HR [CI 95%] | p |
| | | PEM | DOC | PEM | | DOC | PEM | DOC | | | | | |
| Analiza producenta 2010 | Hanna 2004 | 2,3 (0,0-18,2) | 2,1 (0,3-13,1) | 0,84 [0,71; 0,997] | 0,046 | bd | | | bd | | | | |

Tabela 15. Czas do progresji choroby (TPD) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 12 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy, rok publikacji | | Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|---|-------------------|----------------------|-------|----------------------|-----|-------------|---------------------|--------------------|--|-------------|---|
| | | bez podziału na typy | | | | płaskonabłonkowy | | | niepłaskonabłonkowy | | | | |
| | | Mediana (zakres) [miesiące] | | HR [CI 95%] | p | Mediana [miesiące] | | HR [CI 95%] | p | Mediana [miesiące] | | HR [CI 95%] | p |
| | | PEM | DOC | PEM | | DOC | PEM | DOC | | | | | |
| Analiza producenta 2010 | Hanna 2004 | 3,4 (0,5-18,2) | 3,5 (0,3-19,5) | 0,97 [0,80; 1,17] | 0,721 | bd | | | bd | | | | |
| | Weiss 2006 | ≥70 lat | 4,6 | 2,9 | | 0,72 [0,43; 1,21] | bd | | | bd | | | |
| | | <70 lat | 3,0 | 3,9 | | 1,03 [0,83; 1,26] | bd | | | bd | | | |

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca w grupie przyjmującej pemetreksed zaobserwowano znajdujący się na pograniczu istotności statystycznej dłuższy **czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF: progresja, przerwanie leczenia lub śmierć)** niż w grupie przyjmującej docetaksel. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel dla punktu końcowego **czas do progresji choroby (TPD)**. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 18 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy, rok publikacji | | Typ histologiczny niedrobno komórkowego raka płuca | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---------------|--|-----|----------------------|------|-----------------------|-----|-------------|---|-----------------------|-----|-------------|---|
| | | bez podziału na typy | | | | płaskonabłonkowy | | | | niepłaskonabłonkowy | | | |
| | | Odsetek pacjentów [%] | | RR [CI 95%] | p | Odsetek pacjentów [%] | | RR [CI 95%] | p | Odsetek pacjentów [%] | | RR [CI 95%] | p |
| | | PEM | DOC | | | PEM | DOC | | | PEM | DOC | | |
| Analiza producenta 2010 | Hanna 2004 | 9,1 | 8,8 | 1,06 [0,63; 1,79] | 0,83 | bd | | bd | | bd | | | |
| | Manegold 2003 | | | bd | bd | bd | | bd | | bd | | | |
| | Hanna 2003 | 7,9 | bd | bd | bd | bd | | bd | | bd | | | |

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobno komórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel w odsetku pacjentów, u których wystąpiła **odpowiedź na leczenie (OR)**. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Tabela 17. Jakość życia pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 21 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Autorzy, rok publikacji | | Parametr | | Wyniki bez podziału na typy histologiczne | | | |
|-------------------------|------------|---|---------------|---|------|----------------------|-------------|
| | | | | PEM | DOC | RR [CI 95%] | p |
| Analiza producenta 2010 | Hanna 2004 | Odsetek pacjentów [%] z jakością życia określoną w skali zmian ASBI ^a jako | Poprawa | 21,2 | 21,5 | 0,99 [0,70; 1,39] | 0,93 |
| | | | Pogorszenie | 33,0 | 27,9 | 1,18 [0,90; 1,55] | 0,23 |
| | | | Stabilizacja | 29,5 | 24,7 | 1,20 [0,89; 1,61] | 0,24 |
| | | | Nieoszacowana | 16,3 | 25,9 | 0,63 [0,44; 0,90] | 0,01 |

^aASBI – Average Symptom Burden Index. Skala ta oparta jest na ocenie sześciu objawowo-specyficznych parametrów wchodzących w skład skali objawów raka płuc (ang. Lung Cancer Symptom Scale, LCSS), takich jak: jadłowstręt, zmęczenie, kaszel, duszność, krwioplucie i ból. Na podstawie oceny powyższych parametrów klasyfikuje się jakość życia pacjenta jako: poprawa, stabilność lub pogorszenie (w odniesieniu do wartości początkowej).

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobno komórkowego raka płuca **nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel w odsetku pacjentów, u których nastąpiła **poprawa jakości życia**, natomiast zaobserwowano istotny statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z jakością życia niemożliwą do oszacowania wg skali ASBI. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

PEMETREKSED VS POZOSTAŁE KOMPARATORY

Cytat z analizy producenta:

Nie udało się odnaleźć badań porównujących bezpośrednio lub pośrednio stosowanie pemetreksedu w odniesieniu do erlotynibu, gemcytabiny i winorelbiny. Wyszukano jedno badanie będące w toku (porównanie pemetreksed vs erlotynib) w terapii II rzutu niedrobno komórkowego raka płuc [NCT00440414]. Zdecydowano o zestawieniu danych bez oceny statystycznej dotyczącym efektywności stosowania pemetreksedu w odniesieniu do erlotynibu [Hanna 2004], [Shepherd 2005] oraz pemetreksedu w odniesieniu do gemcytabiny [Hanna 2004], [Sculier 2000]. Nie odnaleziono badań, które pozwoliłyby w jakikolwiek sposób porównać terapię II rzutu niedrobno komórkowego raka płuc pemetreksedem w odniesieniu do winorelbiny.

Zestawienie danych dla pemetreksedu i erlotynibu zawierają tabele 32 i 33 w analizie producenta (s. 75-76); danych dla pemetreksedu i gemcytabiny – tabele 37 i 38 w analizie producenta (s.82-83). Jako, że wyniki dla poszczególnych leków pochodzą z odrębnych badań, w których brak wspólnego komparatora, w niniejszym raporcie nie zaprezentowano wspomnianego zestawienia danych.

PEMETREKSED – INNE BADANIA

Tabela 18. Wyniki badań, w których pemetreksed nie był porównywany z innym komparatorem (wg Tabeli 40, 43, 46 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

| Punkt końcowy | Wyniki bez podziału na typy histologiczne | | |
|--|---|---------------|-------------------|
| | Cullen 2007 (abstrakt) | Bearz 2008 | Russo 2008 |
| Przeżycie całkowite (OS) - mediana [miesiące] | 6,7 | 12 | bd ^a |
| Przeżycie wolne od progresji (PFS) – mediana (zakres) [miesiące] | 0,97 | 3,0 (1-17) | 3,1 (2,4; 3,8) |
| Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) – odsetek pacjentów [%] | 7,1 ^b | 11,2 | 9,2 |

^a w badaniu Russo 2008 nie podano mediany przeżycia całkowitego w miesiącach, podano natomiast, że dla 4-miesięcznego przeżycia mediana odsetka pacjentów leczonych pemetreksedem wynosiła 79%.

^b „best overall tumor response”

W analizie bez podziału na typy histologiczne nie drobno komórkowego raka płuca w badaniach obserwacyjnych (Bearz 2008, Russo 2008) u pacjentów przyjmujących pemetreksed mediana przeżycia wolnego od progresji, mediana przeżycia całkowitego i odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie osiągnęły większe wartości niż w badaniu porównującym dawki (Cullen 2007 - abstrakt). Większość wyników jest porównywalna z wynikami badania Hanna 2004, jedynie przeżycie wolne od progresji w badaniu porównującym dawki było znacznie niższe.

Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem nie płaskonabłonkowym nowotworu

6.1.4.1.2. Informacje ze skróconej analizy klinicznej

PEMETREKSED VS DOCETAKSEL

Nie odnaleziono dodatkowych badań pierwotnych. Odnaleziono pracę przeglądową Scagliotti 2009, w której uwzględniono różną efektywność kliniczną pemetreksedu w zależności od typu histologicznego NSCLC. W publikacji tej powtórzono wyniki przedstawione w abstrakcie Peterson 2007, podając dodatkowo wartości p dla przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) wg przeglądu Scagliotti 2009 – pemetreksed vs docetaksel.

| Punkt końcowy | Badanie pierwotne | Typ histologiczny nie drobno komórkowego raka płuca | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------|---|------|-------------------|-----|------------------------------|------------------|-------------------|-----|------------------------------|------------------|-------------------|---|
| | | bez podziału na typy | | | | | płaskonabłonkowy | | | nie płaskonabłonkowy | | | |
| | | Mediana przeżycia [miesiące] | | HR zgonu [CI 95%] | p | Mediana przeżycia [miesiące] | | HR zgonu [CI 95%] | p | Mediana przeżycia [miesiące] | | HR zgonu [CI 95%] | p |
| | | PEM | DO C | | | PE M | DO C | | | PE M | DO C | | |
| Przeżycie całkowite (OS) | Scagliotti 2009 | bd | | | 6,2 | 7,4 | 1,56 [1,08;2,26] | 0,018 | 9,3 | 8,0 | 0,78 [0,61;1,00] | 0,048 | |
| Przeżycie wolne od progresji (PFS) | | bd | | | 2,3 | 2,7 | 1,40 [1,01;1,96] | 0,046 | 3,1 | 3,0 | 0,82 [0,66;1,02] | 0,076 | |

PEMETREKSED VS POZOSTAŁE KOMPARATORY

Tabela 20. Wstępne wyniki badania NCT00440414 – pemetreksed vs erlotynib w II linii leczenia (wg prezentacji Vamvakas et al. przedstawionej na konferencji ASCO 2010).

| Badanie pierwotne | Punkt końcowy | Wyniki bez podziału na typy histologiczne, leczenie II linii | | | | |
|--------------------------------|--|--|------------|-------------------|-------------|--------------|
| | | PEM | | ERL | | p |
| | | mediana (zakres) | 95% CI | mediana (zakres) | 95% CI | |
| Vamvakas 2010 prezentacja ASCO | Przeżycie całkowite (OS) [miesiące] | 8,2 (0,4-40,8) | 5,3; 11,2 | 7,7 (0,5-43,3) | 3,1; 12,2 | 0,934 |
| | Przeżycie jednoroczne [%] | 40,8 | bd | 34,7 | bd | bd |
| | Czas do progresji choroby (TTP) [miesiące] | 3,6 (0,4-21,3) | 2,2; 5,1 | 3,9 (0,4-43,3) | 3,0; 4,9 | 0,309 |
| | Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) [%] | 13,5 | 6,7; 20,39 | 11,6 | 4,85; 18,40 | 0,698 |
| | Odsetek kontroli choroby (DCR) [%] | 43,8 | bd | 27,9 | bd | 0,026 |

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobno komórkowego raka płuca w grupie przyjmującej pemetreksed zaobserwowano istotny statystycznie wyższy **odsetek kontroli choroby (DCR)** niż w grupie przyjmującej erlotynib. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych.

Dla pacjentów przyjmujących II linię leczenia brak danych dla subpopulacji z typem nieskonabłonkowym nowotworu. Analiza wyników ze względu na typ histologiczny nowotworu została przedstawiona jedynie dla łącznej populacji pacjentów otrzymujących II i III linię leczenia (tabela poniżej).

Tabela 21. Wstępne wyniki badania NCT00440414 – pemetreksed vs erlotynib w II i III linii leczenia (wg prezentacji Vamvakas et al. przedstawionej na konferencji ASCO 2010).

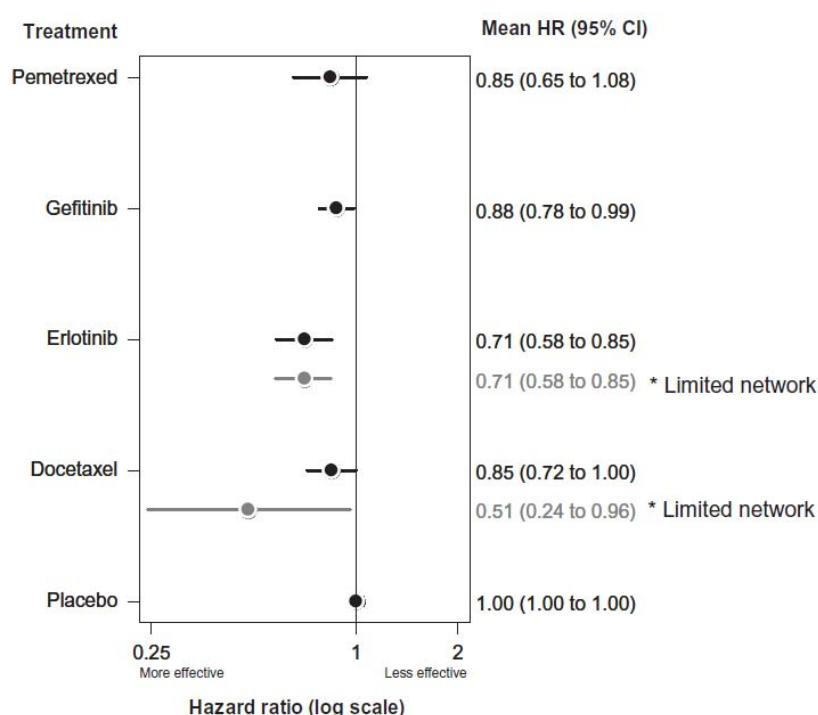
| Badanie pierwotne | Punkt końcowy | Typ histologiczny niedrobno komórkowego raka płuca | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--|--|----------------------|------------|---------------------|---------------------|------------|----------------------|----------------------|-------------|--------------|
| | | bez podziału na typy | | | płaskonabłonkowy | | | niepłaskonabłonkowy | | | |
| | | PEM (II i III) N=161 | ERL (II i III) N=163 | p | PEM (II i III) N=36 | ERL (II i III) N=38 | p | PEM (II i III) N=125 | ERL (II i III) N=125 | p | |
| Vamvakas 2010, prezentacja ASCO | Przeżycie całkowite (OS) [miesiące] | mediana | 8,9 | 7,9 | 0,916 | 8,7 | 7,0 | 0,781 | 8,9 | 8,0 | 0,649 |
| | | zakres | 0,3-40,8 | 0,2-43,3 | | 0,4-19,8 | 0,5-36,5 | | 0,4-40,8 | 0,2-43,3 | |
| | | 95%CI | 6,6; 11,4 | 5,6; 9,7 | | 4; 13,4 | 3,4; 10,6 | | 6,8; 11,2 | 5,9; 10,1 | |
| | Przeżycie jednoroczne | % pacjentów | 38,5 | 35,7 | bd | 38,0 | 34,8 | bd | 38,6 | 35,98 | bd |
| | Czas do progresji choroby (TTP) [miesiące] | mediana | 2,7 | 3,6 | 0,299 | 2,3 | 4,0 | 0,016 | 3,4 | 3,6 | 0,876 |
| | | zakres | 0,3-21,3 | 0,2-43,3 | | 0,4-10,3 | 0,5-33,5 | | 0,4-4,6 | 0,2-13,3 | |
| | | 95%CI | 2; 3,5 | 2,8; 4,3 | | 2; 2,6 | 2,3; 5,7 | | 2,1; 4,6 | 2,8; 4,3 | |
| | Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) | % pacjentów | 11,8 | 8,0 | 0,248 | 2,8 | 5,2 | 0,588 | 14,4 | 8,8 | 0,167 |
| | | 95%CI | 6,82;16,78 | 3,82;12,13 | | -2,59;8,1 | -1,84;12,3 | | 7,91;19,78 | 3,77;13,55 | |
| | Odsetek kontroli choroby (DCR) | % | 34,8 | 25,2 | 0,058 | 19,4 | 23,7 | 0,658 | 39,2 | 25,6 | 0,022 |

II i III - wyniki łączne dla II i III linii leczenia, II linia PEM: 60,8%, ERL: 53,6% pacjentów

DCR = CR + PR + SD; OR = CR + PR; OR (ORR) – odpowiedź na leczenie ogółem, CR – odpowiedź całkowita, PR - częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby

U pacjentów przyjmujących chemioterapię w **II lub III linii leczenia**, w analizie bez podziału na typy histologiczne nie drobnokomórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetrexed a grupą przyjmującą erlotynib dla następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie jednoroczne, czas do progresji choroby (TTP), odpowiedź na leczenie ogółem (OR), odsetek kontroli choroby (DCR).

Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na typ histologiczny nowotworu wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść pemetrexedu dla punktu końcowego czas do progresji choroby (TTP) w przypadku nowotworu płaskonabłonkowego i oraz istotną statystycznie **różnicę na korzyść pemetrexedu** dla punktu końcowego **odsetek kontroli choroby (DCR)** w przypadku nowotworu **niepłaskonabłonkowego**.



Rysunek 1. Wyniki metaanalizy Hawkins 2009 porównującej przeżycie całkowite dla różnych terapii stosowanych w II linii leczenia NSCLC – ryzyko względne w porównaniu z placebo.

W metaanalizie Hawkins 2009 zestawiono informacje pochodzące z 6 badań dotyczących przeżycia całkowitego dla różnych terapii stosowanych w II linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca. Wyniki tej metaanalizy wskazują na brak istotności statystycznej różnic w efektywności pemetrexedu (HR=0,85, 95% CI: 0,65; 1,08) i docetakselu (HR=0,85, 95% CI: 0,72;1,00) względem placebo (HR=1,00, 95% CI: 1,00; 1,00) oraz na większą skuteczność erlotynibu względem placebo (HR=0,71, 95% CI: 0,58; 0,85) i znajdującą się na pograniczu istotności statystycznej większą skuteczność gefitynibu względem placebo (HR=0,88, 95% CI: 0,78; 0,99).

Analiza była wykonana bez uwzględnienia typów histologicznych nowotworu.

6.1.4.1.3. Inne odnalezione informacje

Ze względu na brak randomizowanych badań o dobrej jakości porównujących terapię **pemetreksedem i gefitynibem**, zdecydowano się również przedstawić wyniki retrospektywnego **badania koreańskiego**, dostępnego jedynie w postaci abstraktu. W badaniu tym porównano przeżycie i odpowiedź na leczenie pacjentów przyjmujących pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m², gefitynib p.o. 250 mg/dzień, erlotynib p.o. 150 mg/dzień. Z tym że należy zwrócić uwagę na możliwe różnice etniczne między efektywnością kliniczną leków u pacjentów rasy azjatyckiej i pacjentów rasy kaukaskiej (białej).

Tabela 22. Wyniki badania koreańskiego - pemetreksed vs erlotynib vs gefitynib.

| Punkt końcowy | Badanie pierwotne | Wyniki bez podziału na typy histologiczne | | | | uwagi |
|---|---------------------|---|-------------|-------------|-----------------|------------------------|
| | | PEM N=20 | ERL N=17 | GEF N=20 | p | |
| Przeżycie całkowite (OS) - mediana [miesiące] | Cho 2009 (abstrakt) | 5,6 | 21,8 | 21,5 | 0,04 | badanie retrospektywne |
| Przeżycie wolne od progresji (PFS) – mediana [miesiące] | | 1,7 | 3,5 | 4,4 | <0,01 | |
| Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) – odsetek pacjentów [%] | | 5,3 | 25,0 | 12,5 | 0,22 | |

W retrospektywnym badaniu **koreańskim**, w analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, w grupie przyjmującej pemetreksed zaobserwowano istotny statystycznie **krótszy czas przeżycia całkowitego** oraz **niższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie** niż w grupach przyjmujących erlotynib lub gefitynib.

Ze względu na brak badań obserwacyjnych o dobrej jakości uwzględniających **typy histologiczne nowotworu** zdecydowano się przedstawić wyniki **badania koreańskich**. W badaniu Lee 2009 wszyscy pacjenci (N=89) przyjmowali pemetreksed w II linii leczenia NSCLC, w badaniu Park 2009 - 43 pacjentów z 98 (dla pozostałych była to III linia leczenia).

Tabela 23. Wyniki badań koreańskich – pemetreksed.

| Punkt końcowy | Autorzy, rok publikacji | Typ histologiczny | | | OR [95% CI] | P | uwagi |
|---|-------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|---------------------|--------------|----------------------|
| | | bez podziału na typy | płatkonabł onkowy | niepłatkonabł onkowy | | | |
| Przeżycie wolne od progresji (PFS) – mediana [miesiące] | Lee 2009 | - | 2,07 | 3,07 | 2,370 [0,867-6,482] | 0,4 | badanie obserwacyjne |
| Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) – odsetek pacjentów [%] | Lee 2009 | 11,2 | 12 | 9,7 | bd | 0,035 | |
| | | Park 2009 | 10,2 | 7,0 | 12,7 | bd | bd |

W **koreańskim** badaniu obserwacyjnym Lee 2009 w subpopulacji pacjentów z nowotworem **niepłatkonabłonkowym** zaobserwowano istotny statystycznie **niższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie** niż w populacji z nowotworem płatkonabłonkowym. Nie potwierdziły tego wyniki badania koreańskiego Park 2009, porównującego II i dalsze linie leczenia pemetreksedem.

Ponadto odnaleziono retrospektywne **badanie chińskie** Chen 2008, porównujące skuteczność pemetreksedu w II linii leczenia z III lub dalszą linią leczenia. Na 10 pacjentów, u których stosowano pemetreksed w II linii, u 4 wystąpiła częściowa odpowiedź, u 2 stabilizacja choroby, u 4 progresja choroby. Dostępne wyniki nie uwzględniają typu histologicznego nowotworu.

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

6.1.4.2.1. Informacje z raportu

Tabela 24. Działania niepożądane (bez podziału na typy histologiczne NSCLC) - informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta.

| Układ, narząd | Częstość | Zdarzenie niepożądane | PEM (N=265) | | DOC (N=276) | |
|---------------------------------------|---------------|---|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| | | | Toksyczność wszystkie stopnie (%) | Toksyczność stopień 3-4 (%) | Toksyczność wszystkie stopnie (%) | Toksyczność stopień 3-4 (%) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | Zmniejszone stężenie hemoglobiny | 19,2 | 4,2 | 22,1 | 4,3 |
| | | Zmniejszona liczba neutrofilów/granulocytów | 10,9 | 5,3 | 45,3 | 40,2 |
| | | Zmniejszona liczba leukocytów | 12,1 | 4,2 | 34,1 | 27,2 |
| | Często | Zmniejszona liczna płytek krwi | 8,3 | 1,9 | 1,1 | 0,4 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Bardzo często | Nudności | 30,9 | 2,6 | 16,7 | 1,8 |
| | | Wymioty | 16,2 | 1,5 | 12,0 | 1,1 |
| | | Jadłowstręt | 21,9 | 1,9 | 23,9 | 2,5 |
| | | Zapalenie jamy ustnej | 14,7 | 1,1 | 17,4 | 1,1 |
| | | Biegunka | 12,8 | 0,4 | 24,3 | 2,5 |
| | Często | Zaparcia | 5,7 | 0,0 | 4,0 | 0,0 |
| Zaburzenia ogólne | Bardzo często | Znużenie | 34,0 | 5,3 | 35,9 | 5,4 |
| | Często | Gorączka | 8,3 | 0,0 | 7,6 | 0,0 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Często | ALAT - zwiększenie | 7,9 | 1,9 | 1,4 | 0,0 |
| | | AspAT - wzrost | 6,8 | 1,1 | 0,7 | 0,0 |
| Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych | Bardzo często | Wysypka/złuszczenie się naskórka | 14,0 | 0,0 | 6,2 | 0,0 |
| | Często | Świąd | 6,8 | 0,4 | 1,8 | 0,0 |
| | | Łysienie | 6,4 | 0,4 | 37,7 | 2,2 |

Ocena częstości objawów niepożądanych : bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nie jest znana (nie można określić na podstawie dostępnych danych ze zgłoszeń spontanicznych).

EMA – informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku.

W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu w tej grupie pacjentów.

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te objawy stwierdzono obecność czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzyca.

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną.

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów, szczególnie w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

Tabela 25. Działania niepożądane bez podziału na typy histologiczne NSCLC (wg Tabeli 23 z analizy klinicznej producenta).

| Działanie niepożądane (ADR) | | Badanie pierwotne | % pacjentów | | RR | Peto OR [CI 95%] | P | NNH/ NNT [CI 95%] |
|--|-------------------------------|----------------------------|-------------|------|--------------------|-------------------|---------------|-------------------|
| | | | PEM | DOC | | | | |
| Zgony związane z leczeniem | | Hanna 2004, Pujol 2007 | 1,1 | 1,8 | 0,62 [0,15; 2,59] | | 0,52 | - |
| Poważne ADR związane z leczeniem | | Pujol 2007 | 10,2 | 23,9 | 0,43 [0,28; 0,65] | | <0,0001 | 8 [6; 14] |
| Neutropenia (stopień 3/4) | | Hanna 2004, Pujol 2007, | 5,3 | 40,2 | 0,13 [0,08; 0,22] | | <0,0001 | 3 [3; 4] |
| Gorączka neutropeniczna (stopień 3/4) | | Manegold 2003, Hanna 2003 | 1,9 | 12,7 | 0,15 [0,06; 0,37] | | <0,0001 | 10 [8; 15] |
| Neutropenia z zapaleniem (stopień 3/4) | | Hanna 2004 | 0,0 | 3,3 | | 0,14 [0,04; 0,51] | 0,01 | 31 [31; 78] |
| | | Pujol 2007 | 0,0 | 5,8 | | 0,13 [0,05; 0,36] | <0,0001 | 18 [18; 29] |
| Anemia (stopień 3/4) | | Hanna 2004 | 4,2 | 4,3 | 0,95 [0,43; 2,13] | | 0,91 | |
| | | Pujol 2007 | 7,5 | 6,2 | 1,23 [0,66; 2,29] | | 0,52 | |
| Trombocytopenia | | Hanna 2004, Manegold 2003, | 1,9 | 0,4 | 5,21 [0,61; 44,28] | | 0,13 | |
| | | Hanna 2003 | | | | | | |
| | | Pujol 2007 | 1,9 | 0,7 | 2,60 [0,51; 13,30] | | 0,25 | |
| Zmęczenie | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 34,0 | 35,9 | 0,95 [0,75; 1,19] | | 0,64 | |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004, Manegold 2003 | 5,3 | 5,4 | 0,97 [0,48; 1,97] | | 0,94 | |
| | | Pujol 2007 | 15,8 | 16,7 | 0,95 [0,65; 1,39] | | 0,80 | |
| Nudności | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 30,9 | 16,7 | 1,86 [1,35; 2,55] | | 0,0001 | 7 [5; 14] |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004 | 2,6 | 1,8 | 1,46 [0,47; 4,54] | | 0,51 | |
| | | Pujol 2007 | 3,8 | 2,5 | 1,49 [0,57; 3,85] | | 0,41 | |
| Wymioty | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 16,2 | 12,0 | 1,36 [0,89; 2,07] | | 0,16 | |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004 | 1,5 | 1,1 | 1,39 [0,31; 6,15] | | 0,67 | |
| | | Pujol 2007 | 1,5 | 1,4 | 1,04 [0,26; 4,12] | | 0,95 | |
| Toksyczność płucna | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 0,8 | 2,1 | 0,35 [0,07; 1,70] | | 0,19 | |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004 | 0,0 | 1,4 | | 0,12 [0,01; 2,14] | 0,15 | |
| Toksyczność neurosensoryczna | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 4,9 | 15,9 | 0,31 [0,17; 0,56] | | 0,0001 | 10 [7; 17] |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004 | 0,0 | 1,1 | | 0,14 [0,01; 1,35] | 0,09 | |
| | | Pujol 2007 | 7,5 | 9,8 | 0,77 [0,44; 1,34] | | 0,36 | |
| Zapalenie śluzówki jamy ustnej | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 14,7 | 17,4 | 0,85 [0,57; 1,25] | | 0,40 | |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004 | 1,1 | 1,1 | 1,04 [0,21; 5,11] | | 0,96 | |
| Łysienie | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 6,4 | 37,7 | 0,17 [0,10; 0,28] | | <0,0001 | 4 [3; 4] |
| | stopnia 3/4 | Pujol 2007 | 11,3 | 42,4 | 0,27 [0,19; 0,38] | | <0,0001 | 4 [3; 5] |
| Biegunka | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 12,8 | 24,3 | 0,53 [0,36; 0,77] | | 0,0009 | 9 [6; 21] |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004, Manegold 2003 | 0,4 | 2,5 | 0,15 [0,02; 1,20] | | 0,07 | |
| | | Pujol 2007 | 0,4 | 4,0 | 0,09 [0,01; 0,73] | | 0,02 | 28 [24; 81] |
| Wysypka | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 14,0 | 6,2 | 2,27 [1,31; 3,92] | | 0,0035 | 13 [9; 36] |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004 | 0,8 | 0,7 | 1,04 [0,15; 7,34] | | 0,97 | |
| Utrata masy ciała | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 1,1 | 1,8 | 0,62 [0,15; 2,59] | | 0,52 | |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004 | 0,0 | 0,0 | | | | |
| Obrzęk | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 4,5 | 8,3 | 0,54 [0,28; 1,07] | | 0,08 | |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004 | 0,0 | 0,0 | | | | |
| Podwyższenie poziomu ALAT | niezależnie od nasilenia | Hanna 2004 | 7,9 | 1,4 | 5,47 [1,90; 15,72] | | 0,002 | 16 [13; 33] |
| | stopnia 3/4 | Hanna 2004, Manegold 2003 | 1,9 | 0,0 | 7,82 [1,35; 45,45] | | 0,02 | 53 [53; 347] |
| | | Pujol 2007 | 2,6 | 0,4 | 7,29 [0,90; 58,86] | | 0,06 | |
| ≥1 hospitalizacja z powodu | gorączki neutropen. | Hanna 2004, Manegold 2003 | 1,5 | 13,4 | 0,11 [0,04; 0,31] | | <0,0001 | 9 [8; 13] |
| | innego ADR związ. z leczeniem | Hanna 2004 | 6,4 | 10,5 | 0,61 [0,34; 1,8] | | 0,09 | |
| | | Pujol 2007 | 7,2 | 21,7 | 0,33 [0,20; 0,54] | | <0,0001 | 7 [6; 12] |
| Konieczność zastosowania | G-CSF, GM-CSF | Hanna 2004, Manegold 2003 | 2,6 | 19,2 | 0,14 [0,06; 0,30] | | <0,0001 | 7 [6; 9] |
| | erytropoetyny | Hanna 2004 | 6,8 | 10,1 | 0,67 [0,38; 1,18] | | 0,17 | |
| | transfuzji krwi | Hanna 2004 | 16,6 | 11,6 | 1,43 [0,94; 2,19] | | 0,10 | |

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, w grupie przyjmującej **pemetreksed** w porównaniu do grupy przyjmującej **docetaksel** zaobserwowano statystycznie istotny **niższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiły następujące **działania niepożądane**: poważne działania niepożądane związane z leczeniem, neutropenia stopień 3/4, gorączka neutropeniczna stopień 3/4, neutropenia z zapaleniem stopień 3/4, nudności niezależnie od nasilenia, toksyczność neurosensoryczna niezależnie od nasilenia, łysienie niezależnie od nasilenia, łysienie stopnia 3/4, biegunka niezależnie od nasilenia, wysypka niezależnie od nasilenia, podwyższenie poziomu ALAT, przynajmniej 1 hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej.

Tabela 26. Działania niepożądane w subpopulacji pacjentów z NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (wg Tabeli 7 z analizy ekonomicznej producenta).

| Działanie niepożądane | Odsetek pacjentów [%] | | P |
|----------------------------|-----------------------|-------|----|
| | PEM | DOC | |
| Neutropenia (bez gorączki) | 4,7% | 41,6% | bd |
| Gorączka neutropeniczna | 2,6% | 15,8% | bd |
| Nudności/Wymioty | 1,6% | 1,6% | bd |
| Zmęczenie | 5,7% | 5,8% | bd |
| Biegunka | 0,5% | 1,6% | bd |
| Wyłysienie | 7,3% | 38,9% | bd |

Według analizy ekonomicznej producenta, u pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym NSCLC w grupie przyjmującej **pemetreksed** w porównaniu do grupy przyjmującej **docetaksel** zaobserwowano **niższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiły następujące działania niepożądane: **neutropenia (bez gorączki), gorączka neutropeniczna, wyłysienie**. Nie określono istotności statystycznej powyższych wyników.

Jako źródło tych danych podano posiadane przez producenta „bardziej szczegółowe wyniki badania klinicznego Hanna 2004, dotyczące ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (w podziale na typ histologiczny guza)”.

6.1.4.2.1. Informacje ze skróconej analizy klinicznej

Tabela 27. Działania niepożądane w badaniu NCT00440414 – pemetreksed vs erlotynib w II i III linii leczenia (wg prezentacji Vamvakas et al. przedstawionej na konferencji ASCO 2010).

| Działanie niepożądane | | | PEM (II i III) N=166 | ERL (II i III) N=166 | P |
|-------------------------|---------|-----|-------------------------|-------------------------|---------------|
| Lekopenia | stopnia | I | 7,8 | 0,6 | bd |
| | | II | 2,4 | 0 | bd |
| | | III | 0 | 0 | - |
| Neutropenia | stopnia | I | 5,4 | 1,2 | bd |
| | | II | 5,4 | 0 | 0,001 |
| | | III | 1,2 | 0 | |
| Anemia | stopnia | I | 21,1 | 6,6 | 0,0001 |
| | | II | 1,2 | 0,6 | |
| | | III | 0 | 0 | - |
| Trombocytopenia | stopnia | I | 3 | 1,2 | 0,013 |
| | | II | 1,8 | 0 | |
| | | III | 1,8 | 0 | |
| Gorączka neutropeniczna | stopnia | I | 0,6 | 0 | bd |
| | | II | 0 | 0 | - |
| | | III | 0 | 0 | - |
| Nudności | stopnia | I | 1,2 | 2,4 | 0,152 |
| | | II | 0 | 1,2 | |
| | | III | 0 | 0 | - |

| Działanie niepożądane | | | PEM (II i III) N=166 | ERL (II i III) N=166 | p |
|-----------------------|---------|-----|-------------------------|-------------------------|-------|
| Wymioty | stopnia | I | 1,8 | 0,6 | 0,652 |
| | | II | 0 | 0,6 | |
| | | III | 0 | 0 | - |
| Biegunka | stopnia | I | 1,8 | 1,2 | 0,702 |
| | | II | 0,6 | 0,6 | |
| | | III | 0 | 0 | - |
| Zapalenie śluzówki | stopnia | I | 0,6 | 0,6 | 1,0 |
| | | II | 0 | 0,6 | |
| | | III | 0 | 0 | - |
| Neurotoksyczność | stopnia | I | 1,2 | 0,6 | 1,0 |
| | | II | 0 | 0,6 | |
| | | III | 0 | 0 | - |
| Zmęczenie | stopnia | I | 13,9 | 6,6 | 0,002 |
| | | II | 1,6 | 0,6 | |
| | | III | 1,2 | 0 | |
| Wysypka | stopnia | I | 0 | 11,4 | - |
| | | II | 0 | 4,8 | |
| | | III | 0 | 0,6 | |

II i III - wyniki łączne dla II i III linii leczenia, II linia PEM: 60,8%, ERL: 53,6% pacjentów

U pacjentów przyjmujących chemioterapię w **II lub III linii leczenia**, w analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, w grupie przyjmującej **pemetreksed** w porównaniu do grupy przyjmującej **erlotynib** zaobserwowano statystycznie istotny **wyższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiły następujące działania niepożądane: **neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmęczenie**. Natomiast przypadki wysypki odnotowano tylko w grupie przyjmującej erlotynib.

W prezentacji ASCO Vamvakas 2010 nie wyodrębniono wyników dla pacjentów przyjmujących II linię leczenia ani dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

6.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje

Wyniki badań dla **populacji azjatyckiej** – bez podziału na typy histologiczne nowotworu:

W doniesieniu konferencyjnym Cho 2009 (**badanie koreańskie**) napisano, że **pemetreksed, gefitynib i erlotynib** w II linii leczenia NSCLC miały **łagodny i akceptowalny poziom toksyczności**. Nie podano wartości liczbowych. Podobnie określono poziom toksyczności pemetreksedu w badaniu Chen 2008 (badanie chińskie), w którym odsetek działań niepożądanych podano łącznie dla II i dalszych linii leczenia NSCLC (hematologiczne działania niepożądane stopnia 3/4: neutropenia 18,2%, trombocytopenia 6,8%, anemia 4,5%). W koreańskim badaniu obserwacyjnym Lee 2009, w którym odsetek działań niepożądanych także podano łącznie dla II i dalszych linii leczenia NSCLC, toksyczność hematologiczna 3/4 stopnia wystąpiła u 7,9% pacjentów (6 przypadków neutropenii, 1 przypadek trombocytopenii).

Źródło: [17, 16, 51]

Według Clinical Drug Therapy for Canadian Practice 2010 pemetreksed może zwiększać poziom **homocysteiny** we krwi, co jest **czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej i udaru**. Stąd u wszystkich pacjentów przyjmujących pemetreksed wymagane jest podawanie kwasu foliowego i witaminy B12, co pozwala zredukować poziom homocysteiny.

Źródło: [9]

Według Prescire 2008 pemetreksed może powodować wystąpienie **rumienia wielopostaciowego** oraz ciężkich, zagrażających życiu zespołów wielonarządowych charakteryzujących się toksyczną nekrolizą naskórka: **zespołu Stevens-Johnson i zespołu Lyella** (zmiany chorobowe obejmujące odpowiednio do 10% i do 30% powierzchni ciała).

Źródło: [24]

Pemetreksed uznawany jest za lek onkologiczny o stosunkowo **niskim ryzyku uszkodzenia nerek** (Prescrire 2009), choć **odnotowano takie przypadki** (Porta 2009).

Źródło: [80, 87]

Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) i European Society of Medical Oncology (ESMO) zaliczają pemetreksed do grupy leków onkologicznych o stosunkowo **niskim (10-30%) działaniu wymiotnym** (podobnie jak docetaksel).

Źródło: [88]

U pacjentów otrzymujących pemetreksed w II linii leczenia NSCLC odnotowano pojedyncze przypadki **zapalenia jelita ślepego** – zagrażającego życiu powikłania związanego z gorączką neutropeniczną (Tiseo 2009, Shvartsbeyen 2008).

Źródło: [96, 102]

Odnutowano przypadki wystąpienia **popromiennego zapalenia skóry** indukowanego przez podanie pemetreksedu w II linii leczenia NSCLC pacjentom, u których wcześniejsza chemioterapia była skojarzona z radioterapią. U jednej z pacjentek rozwinęła się **ostra martwica tkanek miękkich** (Spirig 2009).

Źródło: [97]

Tabela 28. Odsetek działań niepożądanych w retrospektywnym badaniu Ye 2009 (abstrakt ASCO).

| Działanie niepożądane | Parametr | Pemetreksed (n=116) | Erlotynib (n=145) | Docetaksel (n=110) |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| neutropenia | odsetek pacjentów [%] | 22 | 3 | 46 |
| | p | PEM vs ERL | <0,0001 | |
| | | ERL vs DOC | | <0,0001 |
| mdłości/wymioty | odsetek pacjentów [%] | 97 | 60 | 100 |
| | p | PEM vs ERL | bd | |
| | | ERL vs DOC | | <0,0001 |
| anemia | odsetek pacjentów [%] | 74 | 49 | bd |
| | p | PEM vs ERL | <0,0001 | |
| | | ERL vs DOC | | bd |
| odwodnienie | odsetek pacjentów [%] | bd | 10 | 20 |
| | p | PEM vs ERL | bd | |
| | | ERL vs DOC | | 0,03 |

Według doniesienia konferencyjnego Ye 2009 (ASCO), dostępnego jedynie w postaci abstraktu, porównującego retrospektywnie (na podstawie kodów ICD-9) częstość występowania i koszty leczenia działań niepożądanych, w grupie przyjmującej pemetreksed w II linii leczenia odnotowano ponad **7x większy odsetek pacjentów z neutropenią** i **1,5x większy odsetek pacjentów z anemią** niż w grupie przyjmującej erlotynib. Są to wyniki z rejestru pacjentów 2004-2006, kiedy stosowanie pemetreksedu nie było zawężane do subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu.

Źródło: [112]

W 2008 odnotowano pierwszy przypadek wystąpienia śmiertelnego **zespołu rozpadu guza** (zespołu lizy guza, ang. tumor lysis syndrome) u pacjenta z **międzybłoniakiem opłucnej** leczonego pemetreksedem skojarzonym z karboplatiną (Lee KY 2008).

Źródło: [53]

Tabela 29. Częstość występowania powikłań III i IV stopnia po chemioterapii oraz koszty ich leczenia u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD: C34 – dane NFZ DGL za rok 2009.

| Substancja czynna | Liczba pacjentów stosujących terapię ^a (indywidualne numery PESEL) | Produkt jednostkowy: leczenie powikłań III i IV stopnia po chemioterapii | | | Częstość powikłań [%] |
|-------------------|---|--|-----------------|-------------|-----------------------|
| | | Liczba pacjentów (indywidualne numery PESEL) | Kod produktu | Koszt [PLN] | |
| docetaxelum | ■ | ■ | 5.08.05.0000370 | ■ | ■ |
| gemcytabinum | ■ | ■ | 5.08.05.0000379 | ■ | ■ |
| pemetreksed | ■ | ■ | 5.08.05.0000407 | ■ | ■ |
| vinorelbinum INJ | ■ | ■ | 5.08.05.0000425 | ■ | ■ |
| vinorelbinum p.o. | ■ | ■ | 5.08.05.0000433 | ■ | ■ |
| erlotynib | ■ | ■ | 5.08.05.0000442 | ■ | ■ |

^a Produkty jednostkowe stosowane w chemioterapii nowotworów (C34)

Częstość powikłań III i IV stopnia po zastosowaniu pemetreksedu oraz docetakselu raportowanych do NFZ w 2009 r. była porównywalna i wyniosła ≤ 2% populacji stosującej daną technologię.

Źródło: załącznik AW-9

6.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) w leczeniu II linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, będących w stadium choroby IIIB lub IV, w odniesieniu do monoterapii docetaksemem, gemcytabiną, winorelbiną oraz erlotynibem.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tabela 30. Porównanie metodyki analizy ekonomicznej producenta z metodyką badania Asukai 2010.

| Autorzy i rok publikacji | Cel opracowania | Źródła danych dot. efektywności klinicznej | Horyzont czasowy | Perspektywa | Technika analityczna | Uwagi |
|--------------------------|--|--|--|---------------------------|---|-----------------|
| Analiza producenta 2010 | ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) w leczeniu II linii NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania docetakselu, gemcytabiny, winorelbiny oraz erlotynibu w monoterapii | Hanna 2004 Peterson 2007 szczegółowe dane producenta | Dożywotni: 3 lata Cykl w modelu Markowa: 21 dni | płatnik publiczny (NFZ) | analiza kosztów-efektywności analiza kosztów-użyteczności zestawienie kosztów | Kraj: Polska |
| Asukai 2010 | ekonomiczna ocena stosowania pemetreksedu vs. docetaksel w leczeniu II linii u pacjentów z NSCLC (IIIB lub IV) o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa | Scagliotti 2009 | | spanish healthcare system | Analiza kosztów-efektywności | Kraj: Hiszpania |

Perspektywa oraz horyzont czasowy analizy

W analizie ekonomicznej przyjęto **perspektywę płatnika** za usługi zdrowotne (NFZ) przy założeniu, że Alimta® zostanie objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach **Terapeutycznego Programu Zdrowotnego** Narodowego Funduszu Zdrowia. W analizie podstawowej założono, iż „**horyzont 3 lat** stanowić będzie w przybliżeniu maksymalny czas przeżycia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuc leczonych II linią chemioterapii. Okres taki pozwala na uwzględnienie wszystkich kosztów oraz efektów zastosowanej terapii”.

Metoda analityczna

Analizę **kosztów - użyteczności** oraz **kosztów - efektywności** wykonano dla porównania pemetreksedu oraz docetakselu w monoterapii (w oparciu o wyniki porównania bezpośredniego), jak również dla porównania pemetreksedu oraz erlotynibu (w oparciu o **porównanie podwójnie pośrednie**). Dla porównania pemetreksedu z erlotynibem oraz z gemcytabiną i winorelbiną wykonano **zestawienie kosztów** z powodu braku możliwości bezpośredniego lub pośredniego porównania stosowania pemetreksedu tudzież ograniczonej wiarygodności takiego porównania w odniesieniu do analizowanych interwencji w terapii II linii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Analizę wykonano przy założeniu **cykli o długości 21 dni** w modelu Markowa. Model uwzględniał następujące stany zdrowia: brak progresji – stabilizacja choroby, brak progresji – odpowiedź guza na leczenie (z podziałem na pacjentów, u których doszło do przerwania terapii II rzutu, przyjmujących terapię, bez działań niepożądanych, przyjmujących terapię, z działaniami niepożądanymi – łysieniem lub innymi), progresja choroby oraz zgon.

Przyjęto, iż pemetreksed oraz docetaksel podawane są maksymalnie przez **6 cykli**, natomiast terapia erlotynibem trwa do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych, decyzji pacjenta lub lekarza o przerwaniu terapii.

Dane kliniczne oraz informacje dotyczące identyfikacji zasobów i ich zużycia niezbędne do wykonania analizy zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej, wyników badania kwestionariuszowego,

przeprowadzonego w marcu 2010 roku w 3 referencyjnych ośrodkach klinicznych (Warszawa, Katowice, Kraków), opinii eksperckiej (dawkowanie winorelbiny, ograniczenie liczby cykli) oraz danych producenta (częstotliwość działań niepożądanych).

Tabela 31. Parametry dotyczące efektywności klinicznej porównywanych technologii oraz wartości użyteczności włączone do modelu w analizie ekonomicznej producenta (wg analizy ekonomicznej producenta)

| Parametr | | Źródło danych | Wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej | | uwagi | |
|--|---|--|---|-------|---|-------|
| | | | PEM | DOC | | |
| Przeżycie całkowite w miesiącach (mediana) | | Peterson 2007, Hanna 2004, obliczenia własne producenta | 9,3 | 7,2 | wartości dotyczą niepłaskonabłonkowego raka płuca ; dokonano ekstrapolacji wyników badań klinicznych; | |
| Przeżycie wolne od progresji choroby w miesiącach (mediana) | | Peterson 2007, Hanna 2004, obliczenia własne producenta | 3,1 | 2,6 | wartości dla DOC obliczono na podstawie wartości dla PEM skorygowanej o hazard względny w badaniu Peterson 2007 | |
| Odpowiedź na leczenie [%] | okres badania klin. | Hanna 2004 | 9,1 | 8,8 | odsetki z badań klinicznych dotyczą wszystkich typów histologicznych nowotworu | |
| | Pierwszy cykl (21 dni) | | 7,93 | 8,62 | | |
| | Kolejne cykle po 21 dni | | 1,87 | 2,04 | | |
| Przerwanie terapii | odsetek pacjentów | dane producenta | 7,42 | 8,68 | | |
| | prawdopodobieństwo | obliczenia w analizie producenta | 2,20 | 2,80 | | |
| Działania niepożądane ^a | odsetek pacjentów | wyłysienie | dane producenta | 7,30 | | 38,90 |
| | | inne ^b | 15,10 | 66,40 | | |
| | prawdopodobieństwo | wyłysienie | obliczenia w analizie producenta | 2,20 | 13,90 | |
| | | inne ^b | 4,70 | 23,80 | | |
| Użyteczności stanów | Progresja choroby | Nafees 2006 - badanie użyteczności stanów zdrowia u 100 pacjentów z II rzutem niedrobnokomórkowego raka płuca w Wielkiej Brytanii (zlecenie firmy Eli Lilly) | 0,47 | 0,47 | | |
| | Odpowiedź bez działań niepożądanych | | 0,67 | 0,67 | | |
| | Odpowiedź z działaniami niepożdanymi | | 0,59 | 0,58 | | |
| | Odpowiedź z wyłysieniem | 0,63 | 0,63 | | | |
| | Stabilizacja bez działań niepożądanych | dane o użyteczności stanów z poszczególnymi działaniami niepożdanymi oraz odsetki poszczególnych działań niepożądanych | 0,65 | 0,65 | | |
| | Stabilizacja z działaniami niepożdanymi | 0,57 | 0,56 | | | |
| Stabilizacja choroby z wyłysieniem | 0,61 | 0,61 | | | | |
| Intensywność dawkowania leków u pacjentów z działaniami niepożdanymi [%] | | obliczenia w analizie producenta | 100 | 100 | założono, iż w przypadku PEM oraz DOC działania niepożądane mogą być wyleczone do czasu podania kolejnej dawki leku | |

^a w analizie uwzględniono szczegółowe dane dotyczące ryzyka działań niepożądanych z podziałem na podtyp histologiczny NSCLC dostarczone przez producenta.

^b inne niż wyłysienie działania niepożądane, które mogą zostać wyleczone w danym cyklu.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich: koszty substancji czynnych, koszty podania i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, z uwzględnieniem ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (w tym badania diagnostyczne) oraz świadczeń szpitalnych. Koszty te stanowią mierzalne koszty różniące, istotne z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 32. Dane kosztowe bezpośrednio związane z leczeniem pacjentów z NSCLC (stadium IIIB oraz IV) (wg analizy ekonomicznej producenta).

| Rodzaj kosztów | wycena 1 jednostki rozliczeniowej (2010) | Źródła danych |
|--|--|--|
| koszty świadczeń szpitalnych | 51 PLN/pkt | Zarządzenie nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, w tym: |
| koszty farmakoterapii (chemioterapia) ^b | 10 PLN/pkt | <ul style="list-style-type: none"> • Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (zał. nr 1f) • Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (zał. nr 1e) • Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia (zał. 1j) ^a |
| koszty świadczeń ambulatoryjnych | 8,1 PLN/pkt | Zarządzenie nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, w tym: |
| Koszt objawowej opieki paliatywnej | 42 PLN /osobodzień 32 PLN/poradę | <ul style="list-style-type: none"> • Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych • Katalog świadczeń ambulatoryjnych Narodowego Funduszu Zdrowia Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia: http://www.nfz-krakow.pl/ „Informator o lekach refundowanych” www.mz.gov.pl Portal Medycyna Praktyczna www.mp.pl |

^a aktualny załącznik w zarządzeniu 16/2010/DGL z 22 marca 2010 r.

^b Przy ocenie kosztów farmakoterapii założono, że koszty leków zużytych w trakcie leczenia szpitalnego, innych niż wymienione w Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (a także stosowanych w terapii wspomagającej), ponosi świadczeniodawca i nie są one istotne z perspektywy płatnika publicznego.

Koszty i efekty zdrowotne będące konsekwencją analizowanych schematów terapeutycznych, pojawiające się po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia poddano **dyskontowaniu** odpowiednio na poziomie **5%** oraz **3,5%** w skali roku.

Weryfikacji stabilności wnioskowania o efektywności kosztów i użyteczności kosztów zastosowania preparatu Alimta® w odniesieniu do komparatorów dokonano poprzez jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości. Zbadano zmienne zakwalifikowane do grona tzw. parametrów niepewnych (parametry kliniczne i kosztowe).

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

- 1) Dowody włączone do analizy są kompletne. Poza uwzględnionym w analizie producenta badaniem Asukai 2010 nie odnaleziono publikacji dotyczących kosztów II linii leczenia subpopulacji pacjentów z NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Dostępne są jedynie publikacje odnoszące się do II linii leczenia NSCLC bez określenia podtypu histologicznego nowotworu, w tym publikacje odnalezione przez analityków: Araujo 2008, Kotowa 2007, Capri 2007, Rubio-Terres 2006, Pavlakis 2005, Carlson 2007 (abstrakt), Bushill-Matthews 2003 (abstrakt), Lyseng-Williamson 2010 (przegląd), Chouaid 2009 (przegląd).
- 2) Pewne **zastrzeżenia budzi porównanie** efektywności klinicznej, bezpieczeństwa i kosztów **terapii pemetreksedem z terapią erlotynibem**:
 - W analizie klinicznej producenta „ze względu na brak badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie pemetreksedu z erlotynibem zdecydowano o bezpośrednim zestawieniu wyników” otrzymanych w grupie przyjmującej erlotynib w badaniu Shepherd 2005 (ERL vs placebo) z wynikami otrzymanymi w grupie przyjmującej pemetreksed w badaniu Hanna 2004 (PEM vs DOC). Natomiast w analizie ekonomicznej, z uwagi na zwiększone ryzyko błędu wnioskowania w oparciu o zestawienie wyników (brak oceny statystycznej) zdecydowano się wykonać porównanie podwójnie pośrednie na podstawie powyższych badań i publikacji Shepherd 2000 (DOC vs BSC).

- W badaniu Shepherd 2000 BSC zdefiniowano jako jakąkolwiek terapię uznaną przez badacza za właściwą, w tym antybiotyki, środki przeciwbólowe, transfuzje lub leczenie paliatywne, natomiast w badaniu Shepherd 2005 brak jest informacji o stosowaniu terapii wspomagającej w ramach placebo. Ponadto w badaniach Shepherd 2000 oraz Hanna 2004 uczestniczyli pacjenci w lepszym stanie ogólnym (stopień 0-2), tymczasem do badania Shepherd 2000 włączono również niewielki odsetek pacjentów z oceną stanu zdrowia według ECOG w stopniu 3 (8,6%), a dla około 50% pacjentów była to terapia III lub dalszego rzutu. Zatem była to populacja pacjentów z gorszymi rokowaniami w stosunku do populacji włączonej do badania Hanna 2004. Zmniejsza to wiarygodność porównania pośredniego, w którym wykazano przewagę stosowania pemetreksedu nad erlotynibem w terapii II rzutu NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa dla punktu końcowego przeżycie całkowite. Tym bardziej, że po ukończeniu analiz przez producenta ukazały się wstępne wyniki badania NCT00440414 porównującego bezpośrednio pemetreksed i erlotynib (Vamvakas 2010 – abstrakt i prezentacja ASCO), które nie wykazało istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym między analizowanymi interwencjami.
- Uwzględnione w analizie efekty zdrowotne (OS, PFS) oraz ryzyko działań niepożądanych w przypadku PEM dotyczą niepłaskonabłonkowego NSCLC, tymczasem w przypadku erlotynibu dane te odnoszą się do wszystkich typów histologicznych NSCLC występujących w badaniu (adenocarcinoma u około 50% pacjentów).

Wydaje się, iż ze względu na powyższe ograniczenia przedłożona analiza efektywności-kosztów i użyteczności-kosztów dla porównania PEM vs ERL jest mało wiarygodna.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że na koszt inkrementalny PEM vs ERL znacząco wpłynęło założenie, iż maksymalny czas terapii pemetreksedem wynosi 6 cykli 21-dniowych, podczas gdy maksymalny czas terapii erlotynibem to 52 cykle terapii. Założenie to w analizie producenta uzasadniono opiniami ekspertów klinicznych i polskimi wytycznymi terapii raka płuc. Porównanie kosztów dla zbliżonego czasu trwania terapii pemetreksedem i erlotynibem (bez ograniczenia liczby cykli leczenia i horyzontu zdarzeń klinicznych) przeprowadzono w analizie wrażliwości.

- 3) W analizie ekonomicznej producenta założono objęcie objawową opieką paliatywną pacjentów, którzy zakończyli terapię II linii (progresja choroby, planowe zakończenie terapii po 6 cyklach w przypadku DOC i PEM, poważne działania niepożądane, decyzja pacjenta lub lekarza). **Nie uwzględniono możliwości zastosowania III linii leczenia**, co uzasadniono brakiem III linii leczenia w protokole badania klinicznego Hanna 2004. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu Hanna 2004 odpowiednio u 46,6% i 37,2% pacjentów z grupy pemetreksedu oraz docetakselu zastosowano chemioterapię po zakończeniu badania klinicznego. Polskie rekomendacje kliniczne odnośnie stosowania III linii leczenia są rozbieżne. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2010 r. nie zalecają chemioterapii III linii, natomiast wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2009 r., powołując się na rekomendację ASCO, dopuszczają stosowanie III linii chemioterapii (erlotynib).
- 4) W analizie producenta, pomimo dostępności pierwotnych danych dla grupy leczonej docetakselem, wartości przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS) **obliczono na podstawie wyników dla grupy leczonej pemetreksedem, korygując je o wartości HR** przedstawione w abstrakcie Peterson 2007 dla porównania PEM vs DOC. Uzasadniono to faktem, iż „model zakłada stałą proporcję” pomiędzy OS i PFS dla DOC i PEM, a „podejściem charakteryzującym się większą wiarygodnością będzie odzwierciedlenie w modelu różnicy pomiędzy efektywnością pemetreksedu i docetakselu (reprezentowaną przez HR) w całym horyzoncie analizy niż samej mediany”. Stąd uwzględnione w modelu wartości OS i PFS dla grupy leczonej docetakselem są niższe niż bezpośrednie wyniki badania: mediana OS: 7,2 miesiąca zamiast 8 miesięcy, mediana PFS: 2,6 miesiąca zamiast 3,0 miesiące. Zwiększa to różnicę w efektach klinicznych między terapiami na korzyść pemetreksedu (wartości dla pemetreksedu: mediana OS: 9,3 miesiąca, mediana PFS: 3,1 miesiąca). Postępowanie to zostało jednak wskazane w analizie producenta jako ograniczenie, a w analizie wrażliwości testowano wartości HR równe krańcom przedziału ufności, w tym HR odpowiadający założeniu o jednakowej efektywności klinicznej pemetreksedu i docetakselu.
- 5) W analizie producenta nie przedstawiono kryteriów doboru 3 ekspertów, od których pozyskano część danych. Ośrodki kliniczne, z których pochodzili obejmują tylko Polskę południowo-centralną (Warszawa, Katowice, Kraków).
- 6) W analizie producenta uwzględniono jedynie działania niepożądane 3 i 4 stopnia, które występowały u co najmniej u 5% pacjentów. Zostało to jednak uzasadnione, a różne wartości kosztów związanych z terapią działań niepożądanych przetestowano w analizie wrażliwości.

- 7) W analizie producenta koszt leczenia neutropenii z gorączką oszacowano w oparciu o świadczenia: hospitalizacja onkologiczna dorosłych oraz leczenie powikłań III i IV stopnia po chemioterapii (razem średnio [redacted]). Powołano się na opinię ekspertów – wyniki badania ankietowego z 2010 r. Nie uwzględniono **kosztu preparatów G-CSF**: filgrastymu i lenograstymu stosowanych w terapii wspomagającej (Katalog substancji czynnych stosowanych terapii wspomagającej, świadczenie 5.08.03.0000375 oraz 5.08.03.0000391). Budzi to zastrzeżenia, tym bardziej, że według ankiety przedstawionej w poprzedniej analizie producenta (analiza z grudnia 2008 r. rozpatrująca koszty pozostawienia pemetreksedu w katalogu chemioterapii) preparaty G-CSF podawane są u pewnego odsetka pacjentów w leczeniu neutropenii z gorączką i bez gorączki, podczas hospitalizacji lub w warunkach ambulatoryjnych. Prawidłowe rozliczenie hospitalizacji, podczas której u pacjenta zastosowano świadczenia z katalogu grup JGP oraz terapię wspomagającą polega na zsumowaniu tych świadczeń. Nieuwzględnienie kosztu G-CSF mogło wpłynąć na różnice kosztów terapii pemetreksedem i pozostałymi komparatorami, gdyż w badaniach klinicznych występowały różnice w częstości podawania tych preparatów. Wzrost kosztów leczenia działań niepożądanych testowano w analizie wrażliwości.

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI ORAZ KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI PEMETREKSED VS DOCETAKSEL

Tabela 33. Zestawienie kosztów oraz konsekwencji stosowania poszczególnych interwencji w leczeniu II linii pacjentów z NSCLC w 3-letnim horyzoncie czasowym (wg Tabeli 32 z analizy ekonomicznej producenta)

| Element kosztów / wyników | PEM | DOC | Koszt /efekt inkrementalny |
|---|------------|------------|----------------------------|
| Koszty [PLN] | | | |
| Koszt opieki paliatywnej (progresja) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt substancji czynnych (II rzut) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pozostałe koszty (II rzut): podania leku, monitorowania terapii | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt opieki paliatywnej (brak II rzutu, brak progresji) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt terapii działań niepożądanych (II rzut) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Efekty Zdrowotne | | | |
| Zyskane lata życia [LYG] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Tabela 34. Porównanie wyników przedłożonej przez producenta analizy kosztów-efektywności (ICER) i kosztów-żyteczności (ICUR) oraz publikacji Asukai 2010 – horyzont 3-letni (wg Tabel 32 i 33 z analizy ekonomicznej producenta).

| Autorzy i rok publikacji | Porównywane terapie | Koszt inkrementalny [PLN] | Różnica efektów | | ICER [PLN/LYG] | ICUR [PLN/QALY] |
|--------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|--|----------------|-----------------|
| | | | Zyskane lata życia [LYG] | Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY] | | |
| Analiza producenta 2010 | PEM vs DOC | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Asukai 2010 | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

^a przeliczone wg kursu z dnia 30.06.2010 r. : 1 € = 4,21 PLN

^b próg użyteczności kosztowej 30 000 € (~116 019 zł)

W przeprowadzonej z perspektywy NFZ dla 3-letniego horyzontu czasowego analizie kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności wykazano, że stosowanie **pemetreksedu** w terapii II rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, **jest kosztowo-efektywne, ale nie jest kosztowo-użyteczne** w porównaniu do stosowania **docetakselu** (koszt zyskanego roku życia jest nieznacznie niższy od założonego proggu użyteczności kosztowej, natomiast koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu jest wyższy od tej wartości).

W publikacji Asukai 2010 terapia pemetreksedem była bardziej efektywna i użyteczna kosztowo od terapii docetakselem.

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PEM vs. DOC (wg Tabel 25, 26, 37, 38 z AE producenta)

| Parametr | | Wartość | | ICER (PEM vs DOC) | ICUR (PEM vs DOC) |
|--|--|---|---|-------------------|-------------------|
| | | analiza podstawowa | analiza wrażliwości | | |
| PEM vs. DOC | Hazard względny dla zgonu | 0,778 | 0,607 0,997 | | |
| | Hazard względny dla progresji | 0,823 | 0,663 1,022 | | |
| | Mediana OR i PFS, HR | dla subpopulacji: NSCLC niepłaskonabłonkowy | dla subpopulacji: gruczolakorak i rak wielkokomórkowy | | |
| Intensywność dawkowania leków II rzutu u pacjentów z działaniami niepożądanymi | | PEM, DOC 100%, | PEM 80%, DOC 66% | | |
| Powierzchnia ciała | | 1,7 m ² | 1,6 m ² 1,8 m ² | | |
| Stopa dyskontowa | | 5% dla kosztów, 3,5% dla efektów | 5% dla efektów i kosztów | | |
| | | | 0% dla efektów, 5% dla kosztów | | |
| | | | 0% dla efektów i kosztów | | |
| Horyzont czasowy | | 3 lata | 1 rok 2 lata | | |
| Użyteczność stanu | z progresją | 0,47 | 0,22 ^a | | |
| | z odpowiedzią, bez działań niepożądanych | 0,67 | 0,49 ^a | | |
| | stabilizacja, bez działań niepożądanych | 0,65 | 0,43 ^a | | |
| Redukcja użyteczności stanu pacjentów z neutropenią bez gorączki, z gorączką lub wyłysieniem | | 0,58/0,58/0,63 0,56/0,56/0,61 | 0,625/0,625/0,65 0,605/0,605/0,63 | | |
| | | | 0,535/0,535/0,61 0,515/0,515/0,59 | | |
| | | | | | |
| Maksymalna liczba cykli terapii oraz horyzont zdarzeń klinicznych | | 6 / 52 ^b | 52 / 52 ^c | | |
| Wycena 1 mg pemetreksedu: | | | -10%, -20% | | |
| Wycena 1 mg docetakselu | | | -10% | | |
| Koszt opieki paliatywnej | | | -20%, +20% | | |
| Koszt terapii działań niepożądanych: neutropenia/ nudności lub wymioty/ zmęczenie/ biegunka/ wysypka/ neutropenia z gorączką | | | -50%, +50% | | |
| Wynik analizy podstawowej | | | | | |

^a wartości raportowane w publikacji Tabberer 2006; ^b założenie o zachowaniu efektywności klinicznej pemetreksedu i docetakselu przy ograniczeniu czasu terapii do 6 cykli 21-dniowych; ^c założenie nieograniczonego czasu terapii (do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych, decyzji pacjenta / lekarza o przerwaniu terapii)

Nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej i wykazano stabilność wnioskowania w obliczu zmian parametrów niepewnych. Największy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku zmian **hazardu względnego dla zgonu** (w tym wartości dające przesłanki do założenia jednakowej skuteczności PEM oraz DOC pod względem przeżycia całkowitego) oraz przyjęcia **braku ograniczenia liczby cykli** leczenia oraz horyzontu zdarzeń klinicznych (52 tygodnie). Wycena **1 mg pemetreksedu** również **znacząco wpływa na uzyskane wyniki**.

Analiza scenariuszy skrajnych dla porównania PEM vs. DOC wykazała, iż zakładając wartość współczynnika ryzyka zgonu dla porównania pemetreksedu z docetaksem równą dolnej granicy przedziału ufności oraz współczynnika ryzyka progresji równą górnej granicy przedziału ufności (scenariusz optymistyczny) otrzymano najniższą wartość ICER [redacted] oraz ICUR [redacted]. W scenariuszu pesymistycznym (górną granicę przedziału ufności dla współczynnika ryzyka zgonu oraz dolną granicę przedziału ufności dla współczynnika ryzyka progresji) otrzymano najwyższą wartość ICER [redacted] oraz ICUR [redacted].

ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI ORAZ KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI PEMETREKSED VS ERLOTYNIB

Wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności przedłożonej przez producenta, wykonanej z założeniem 3-letniego horyzontu czasowego (w tym 6 cykli 21-dniowych terapii pemetreksedem i 52 cykli 21-dniowych terapii erlotynibem) wykazały, iż pemetreksed jest interwencją bardziej efektywną i użyteczną kosztowo w porównaniu do erlotynibu [redacted]. Jednakże ze względu na zastrzeżenia opisane w punkcie 2 rozdziału 6.2.2 niniejszego raportu, wyniki te wydają być się mało wiarygodne.

ZESTAWIENIE KOSZTÓW TERAPII NSCLC

Tabela 36. Wyniki zestawienia kosztów 1 cyklu terapii: pemetreksed vs. gemcytabina, winorelbina, erlotynib (wg Tabel 34, 35, 36 z analizy ekonomicznej producenta).

| Koszty – 1 cykl terapii | Pemetreksed (PEM) | Gemcytabina (GEM) | Winorelbina (WIN) | Erlotynib (ERL) | Koszt inkrementalny [PLN] | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|------------|------------|
| | | | | | PEM vs GEM | PEM vs WIN | PEM vs ERL |
| Koszt substancji czynnych na cykl [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt podania chemioterapii na cykl [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt całkowity [PLN]^a | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

^a przy założeniu maksymalnej liczby 21 – dniowych cykli terapii pemetreksedem, gemcytabiną i winorelbina również 6 oraz erlotynibem również 52.

^b Koszt inkrementalny oszacowany przy założeniu równej liczby cykli chemioterapii erlotynibem oraz pemetreksedem wyniósł [redacted] odpowiednio dla 6 i 52 cykli terapii.

Przy założeniu maksymalnej liczby cykli terapii pemetreksedem, gemcytabiną i winorelbina również 6 oraz erlotynibem również 52, leczenie II rzutu zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa z zastosowaniem **pemetreksedu** jest o [redacted] **droższe** od terapii **gemcytabiną**, o [redacted] **droższa** od terapii **winorelbina** oraz o [redacted] **tańsze** od terapii **erlotynibem**.

6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

W przedłożonej przez producenta do SMC w 2008 r. analizie kosztów użyteczności dla porównania PEM vs DOC w leczeniu NSCLC o histologii nie płaskonabłonkowej ICUR wyniósł £21 926, przy czym wartość ta wzrosła do £24 638 przy kalkulacji obejmującej straty leku oraz do £23 217 po uwzględnieniu średniej wartości przeżycia. Wyniki były wrażliwe na uwzględnione efekty kliniczne, koszt leków oraz przyjęty horyzont czasowy.

Źródło: [65]

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczoną przez producenta wykonano w celu oceny wpływu na budżet płatnika decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii II linii niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

6.3.1. Metodologia oceny

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia finansowania preparatu Alimta® przeprowadzono w **3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)**.

Analiza odnosi się wyłącznie do wydatków ponoszonych na leczenie **subpopulacji NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**. W związku z faktem, iż zaproponowany przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej projekt dotyczy programu wielolekowego (pemetreksed, docetaksel, gefitynib, erlotynib), wskazana w nim populacja jest szersza i obejmuje pacjentów z NSCLC bez określenia podtypu histologicznego (populacja docetakselu), z rakiem gruczołowym i mutacją genu EGFR (populacja erlotynibu i gefitynibu) oraz z rakiem gruczołowym lub z przewagą utkania niepłaskonabłonkowego (populacja pemetreksedu). Stąd oszacowany w analizie producenta koszt dla płatnika nie stanowi całkowitego kosztu proponowanego programu.

W analizie porównywano koszty:

- **scenariusza istniejącego**, w którym pemetreksed (Alimta®), docetaksel, erlotynib, gemcytabina oraz winorelbina są finansowane środkami publicznymi w leczeniu NSCLC w ramach **Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów** oraz
- **scenariusza nowego**, zakładającego finansowanie powyższych preparatów w ramach **terapeutycznego programu zdrowotnego**.

Rozpatrywane scenariusze stanowią „wariant dodatkowy” analizy przedłożonej przez producenta, który uwzględnia interwencje obecnie stosowane w przedmiotowej populacji oraz aktualny stan ich finansowania ze środków publicznych w Polsce (*patrz punkt 6.3.2. niniejszego raportu*).

Uwzględniono następujące **bezpośrednie koszty medyczne**, istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- koszty substancji czynnych stosowanych w terapii II linii,
- koszty podania leku (chemioterapia doustna w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią; chemioterapia dożylna w ramach hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym),
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty monitorowania pacjentów.

Sposób oszacowania kosztów w analizie wpływu na budżet dostarczonej przez producenta jest zgodny z oszacowaniem kosztów zawartym w analizie ekonomicznej producenta, a opisanym w rozdziale 6.2. niniejszego raportu.

Wpływ parametrów niepewnych (parametry kliniczne, kosztowe, populacja) na wyniki analizy rozpatrywano w ramach **jednoczynnikowej analizy wrażliwości**.

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedłożona przez producenta analiza wpływu na budżet spełnia wymogi określone w wytycznych AOTM i ma akceptowalny poziom wiarygodności, pomimo pewnych zastrzeżeń:

- 1) Należy mieć na uwadze wszelkie zastrzeżenia przedstawione w rozdziale 6.2.2. niniejszego raportu, szczególnie dotyczące terapii działań niepożądanych, w tym, zastosowania preparatów G-CSF.
- 2) Aktualnie jedynie pemetreksed spośród chemioterapeutyków stosowanych w II linii leczenia NSCLC posiada wskazanie ograniczone do konkretnego typu histologicznego NSCLC. Zgodnie z informacją EMA dotyczącą zmian w ChPL oraz dostępności nowych dowodów naukowych po autoryzacji [25] zawężenie wskazania dla pemetreksedu nastąpiło po 1 kwietnia 2008 r. (wg analizy producenta w praktyce wprowadzono je od września 2008 r.). Zastosowanie technologii z Katalogu substancji

czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów zgodne z typem histologicznym nowotworu jest sprecyzowane wyłącznie przez ChPL (**możliwe stosowanie off-label**), tymczasem w przypadku programu terapeutycznego istnieje obowiązek przekazywania informacji sprawozdawczych do NFZ wg załącznika do umowy oraz uzupełnianie przez świadczeniodawców danych w rejestrze raka płuca [projekt programu]. Stąd wydaje się, iż uwzględniona w wariantcie dodatkowym **populacja** leczona pemetreksedem finansowanym w ramach **katalogu chemioterapii** może być **większa niż populacja w PT**. W analizie producenta założono identyczną liczebność populacji.

- 3) W proponowanym programie terapeutycznym uwzględniono następujące technologie: **erlotynib, gefitynib, pemetreksed** oraz **docetaksel**. W BIA producenta uwzględniono 5 preparatów: pemetreksed, docetaksel, erlotynib, winorelbina oraz gemcytabinę (kryteria doboru obejmowały: wskazanie rejestracyjne dla NSCLC w stadium zaawansowanym lub przerzutowym, podobny sposób finansowania ze środków publicznych, wysoki udział preparatów w leczeniu NSCLC w polskich ośrodkach klinicznych [APD]). Stąd nie uwzględniono gefitynibu (preparat niefinansowany ze środków publicznych), jakkolwiek technologia ta została wymieniona w wynikach przedłożonej w analizie producenta ankiety przeprowadzonej wśród 93 polskich lekarzy onkologów i pulmonologów (2008 r.), jak i w wynikach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego przez autorów analizy producenta w 3 ośrodkach klinicznych w Polsce w 2010 r.
- 4) Założenia scenariusza istniejącego w „**wariantcie podstawowym**” analizy wpływu na budżet przedłożonej przez producenta nie odpowiadają kryteriom Wytycznych oceny technologii medycznych, gdyż nie odzwierciedlają rzeczywistej praktyki pod względem przyjętego sposobu finansowania interwencji stosowanych w II rzucie leczenia NSCLC w Polsce. Przyjęto, iż preparat Alimta® nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu NSCLC w ramach **terapeutycznego programu zdrowotnego**, natomiast finansowane są docetaksel, erlotynib, gemcytabina i winorelbina. Nowy scenariusz obejmuje finansowanie ze środków publicznych wszystkich powyższych preparatów na poziomie 100% w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Oszacowany koszt scenariusza istniejącego w kolejnych 3 latach refundacji wyniósł [REDAKTOWANE] koszt scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANE] a koszt inkrementalny około [REDAKTOWANE]. Wariant ten nie obejmuje kosztów diagnostyki ze względu na fakt, iż w tym przypadku nie stanowią one kosztu różniącego. W chwili obecnej powyższe produkty lecznicze są finansowane w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Ponieważ przedstawiony w analizie „wariant podstawowy” nie odpowiada obecnym warunkom finansowania, w dalszej części raportu przedstawione zostaną jedynie **wyniki „wariantu dodatkowego”** z analizy producenta.
- 5) W analizie producenta **koszt diagnostyki** stanowi jedyny koszt różniący pomiędzy programem terapeutycznym a Katalogiem chemioterapii. Oszacowany koszt diagnostyki w PT wyniósł [REDAKTOWANE] (uwzględniono średnią wartości ryczałtu w programach onkologicznych -m.in. w raku piersi, nerki, podścieliska przewodu pokarmowego, szpiczakach i chłoniakach), natomiast koszt monitorowania terapii II linii NSCLC wyniósł [REDAKTOWANE] zarówno w PT, jak i chemioterapii. Tymczasem ryczałt za badania diagnostyczne w PT zwykle obejmuje zarówno badania przy kwalifikacji do programu, jak i badania związane z monitorowaniem (w tym badania laboratoryjne i obrazowe np. RTG, KT, MR, scyntygrafia), stąd wydaje się, iż koszt monitorowania leczenia w PT będzie niższy, a całkowite koszty diagnostyki w czasie trwania terapii mogą nie stanowić kosztu różniącego.
- 6) W analizie wrażliwości nie uwzględniono zmiany udziałów w rynku dla poszczególnych substancji stosowanych w II linii leczenia NSCLC, które przykładowo mogą wynikać z zastosowania schematów dwulekowych zawierających cisplatynę w II linii terapii (jakkolwiek wyniki odnalezionej metaanalizy Di Maio 2009 wskazują na brak przewagi w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego oraz większą toksyczność). Wyniki ankiety z 2008 r. zawarte w analizach HTA przedłożonych przez producenta w 2009 r. [48, 49] wykazały, iż wśród schematów stosowanych w leczeniu II linii NSCLC (stadium IIIB/IV) znaczący udział mają politerapie. Natomiast wyniki badania kwestionariuszowego z 2010 r. wskazują przykładowo **większy udział terapii pemetreksedem i cisplatyną** niż uwzględnionej w analizie producenta **monoterapii winorelbina oraz gemcytabiną**.
- 7) W analizie zaobserwowano kilka pomyłek, przykładowo nie uwzględniono, iż w przypadku erlotynibu podczas wizyty ambulatoryjnej pacjent otrzymuje opakowanie leku zawierające 30 tabletek, stąd wizyta ta ma miejsce 1x/30 dni a nie 1x/21 dni, a na przyjęty w modelu cykl przypada 0,7 wizyty.

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Tabela 37. Całkowite nakłady płatnika publicznego oraz koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego i istniejącego w „wariancie dodatkowym” (wg Tabel 36, 37, 38, 41, 42, 43 z analizy BIA producenta).

| Scenariusz | | Koszt [PLN] | | |
|----------------------------|--|------------------|-------------------|--------------------|
| | | I rok refundacji | II rok refundacji | III rok refundacji |
| scenariusz istniejący | PEM, DOC, ERL, GEM, WIN finansowane w ramach KCh | ████████ | ████████ | ████████ |
| scenariusz nowy | PEM, DOC, ERL, GEM, WIN finansowane w ramach PT | ████████ | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny | finansowanie w KCh vs. finansowanie w PT | ████████ | ████████ | ████████ |

W wariantcie dodatkowym **całkowite wydatki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)** związane z leczeniem II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej, niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wyniosą około ██████████ w I roku, ██████████ w II roku oraz ██████████ w III roku refundacji, niezależnie od przyjętego sposobu finansowania. **Koszt inkrementalny** w przypadku podjęcia decyzji o **zmianie sposobu finansowania** preparatu Alimta® (oraz erlotynibu, docetakselu, winorelbiny i gemcytabiny) z Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na finansowanie w ramach programu terapeutycznego wyniesie dodatkowo ██████████ w kolejnych latach **refundacji**, co wynika z przyjęcia **identycznej populacji** oraz uwzględnienia **dodatkowych kosztów diagnostyki** w PT.

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla wybranych parametrów wariantu podstawowego analizy (wg Tabeli 48 z BIA producenta).

| parametr | wartość | Koszt inkrementalny [mln PLN] | | |
|---|---------------------------|-------------------------------|--------|--------|
| | | I | II | III |
| Liczebność populacji rozpoczynającej leczenie | 986 | ██████ | ██████ | ██████ |
| | 5708 | ██████ | ██████ | ██████ |
| Hazard względny dla zgonu (PEM vs. DOC) | 0,607 | ██████ | ██████ | ██████ |
| | 0,997 | ██████ | ██████ | ██████ |
| Hazard względny dla progresji (PEM vs. DOC) | 0,664 | ██████ | ██████ | ██████ |
| | 1,022 | ██████ | ██████ | ██████ |
| Mediana przeżycia bez progresji (ERL) | 2,2 miesiące | ██████ | ██████ | ██████ |
| Intensywność dawkowania leków II rzutu u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane | 80% PEM, 66% DOC, 91% ERL | ██████ | ██████ | ██████ |
| Maksymalna liczba cykli terapii i horyzont zdarzeń klinicznych | Brak ograniczeń | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wycena punktowa 1mg pemetreksedu | - 15 % | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wycena punktowa 1 mg docetakselu | - 10 % | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wycena punktowa 1 mg erlotynibu | - 10% | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszt opieki paliatywnej | - 20% | ██████ | ██████ | ██████ |
| | + 20% | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszt terapii działań niepożądanych | -50% | ██████ | ██████ | ██████ |
| | + 50% | ██████ | ██████ | ██████ |
| Analiza podstawowa | | ██████ | ██████ | ██████ |

Analiza wrażliwości wykazała, iż zmiennymi, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy podstawowej są:

- ograniczenie liczby cykli terapii oraz horyzontu zdarzeń klinicznych (takich jak wystąpienie odpowiedzi guza na leczenie, przerwanie terapii, wystąpienie działań niepożądanych) w grupie leczonej pemetreksedem lub docetakselem,
- wycena punktowa pemetreksedu,
- liczebność populacji.

W analizie wrażliwości minimalne wydatki zostały osiągnięte przy obniżeniu wyceny 1 mg pemetreksedu - dla obniżki o 10% całkowity koszt inkrementalny wynosił: I rok: ██████████ II rok: ██████████ III rok: - ██████████. Maksymalne wydatki osiągnięto poprzez założenie maksymalnej liczby cykli terapii oraz horyzontu zdarzeń klinicznych - całkowity koszt inkrementalny: I rok: ██████████ II rok: ██████████ III rok: ██████████

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Cytaty z analiz producenta:

Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „nie powinna wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia”, natomiast „zwiększy dostępność analizowanej interwencji dla pacjentów z zaawansowanym nie drobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, co sprawi, że w odniesieniu do tych pacjentów zostaną uzyskane lepsze wyniki terapii”.

„Oceniana technologia spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w ustawie z dnia 25 czerwca 2009 o zmianie ustawy o świadczeniach finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach.” „Zastosowanie pemetreksedu w analizowanej grupie pacjentów wpłynie na poprawę jakości życia poprzez wydłużenie czasu przeżycia”.

„Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego nie powinna wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia”, „nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię”, „nie powinna powodować problemów społecznych” oraz „nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie”. „Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka”.

„Stosowanie produktu leczniczego Alimta® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę”, a „wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (..) są analogiczne jak w przypadku innych rodzajów chemioterapii”. „Produkt Alimta® jest już obecnie stosowany w analizowanym wskazaniu i finansowany przez NFZ w ramach Katalogu chemioterapii”.

„Stosowanie pemetreksedu stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach, dla których obecnie dostępne metody leczenia są mało skuteczne” „Dostęp do ocenianej technologii będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana”, „należy się spodziewać dużej korzyści klinicznej wśród małej grupy pacjentów”.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Cytat z analizy producenta:

„Za podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- ustalono, że w Polsce co roku pacjentów mających wskazania do stosowania produktu leczniczego Alimta® będzie 710; liczebność populacji sugeruje, że analizowany problem zdrowotny należy do chorób rzadkich,
- wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie produktu leczniczego Alimta® znacząco wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania docetakselu lub erlotynibu.”

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według stanowiska [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] argumenty przemawiające za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych są następujące: porównywalność efektywności klinicznej pemetreksedu i docetakselu w odniesieniu do wskaźników przeżycia i jakości życia, większa skuteczność pemetreksedu w subpopulacji chorych z przewagą niepłaskonabłonkowego typu NSCLC. [REDAKTOWANE] nie wskazał argumentów przeciwko finansowaniu. W stanowisku własnym poparł finansowanie wnioskowanej technologii, pod warunkiem spełniania przez chorych ściśle określonych kryteriów – w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. [REDAKTOWANE]. Wśród kryteriów wymienionych w stanowisku eksperckim znajdują się m.in.: rozpoznanie gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych (czyli niepłaskonabłonkowego NSCLC); progresja po wcześniejszej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny u pacjentów < 70 roku życia, a u pacjentów ≥ 70 roku życia – po wcześniejszej monoterapii; stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Według stanowiska [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], argumenty przemawiające za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych są następujące: porównywalna skuteczność z docetakselem, nieco lepszy profil toksyczności. Argumenty przeciwko finansowaniu: wyższy koszt niż leczenie docetakselem, postępowanie typowo paliatywne, a bezwzględny zysk w postaci przedłużenia całkowitego przeżycia niewielki. W stanowisku własnym ekspert skłania się w kierunku rekomendowania finansowania preparatu Alimta w przypadku wyselekcjonowanej populacji spełniającej następujące warunki: niepłaskonabłonkowy typ nowotworu, uzyskanie w I linii leczenia częściowej odpowiedzi trwającej co najmniej 3 miesiące, brak przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii II linii (w tym stan sprawności 0-1 wg WHO).

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **pemetreksed (Alimta®)** w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Według Charakterystyki Produktu Leczniczego „Alimta w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o **histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**”. Ministerstwo zwróciło się z prośbą o „zawarcie w rekomendacji Prezesa stanowiska odnośnie **przeniesienia przedmiotowej substancji czynnej z katalogu chemioterapii do programu terapeutycznego**”. Proponowany terapeutyczny program zdrowotny leczenia NSCLC dotyczy chorych w stadium zaawansowanym, z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, a uwzględnione w nim substancje czynne to: [REDAKTOWANE]

Odnalezione **rekomendacje kliniczne** dotyczące II linii leczenia NSCLC pochodzą z 18 instytucji z 8 krajów. Tylko jedna rekomendacja jest negatywna (francuska Prescrire 2005), wskazuje się w niej na brak przewagi pemetreksedu nad docetakselem i zbyt małą ilość danych określających profil bezpieczeństwa. W 4 pozytywnych rekomendacjach populację zawężono do: pacjentów po wcześniejszej chemioterapii taksanami lub przy wysokim ryzyku toksyczności hematologicznej; pacjentów z progresją po leczeniu pochodnymi platyny; pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu; pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia neutropenii z gorączką.

Większość pozostałych rekomendacji (w tym 3 polskie: PTO 2010, PTOK 2009, PUO 2009) zwraca uwagę na konieczność odpowiedniej selekcji pacjentów, w tym spełnianie przez nich kryterium dobrego stanu ogólnego.

Odnalezione **rekomendacje finansowe** pochodzą z 6 instytucji z 5 krajów, z czego negatywne są rekomendacje 3 instytucji (angielska NICE 2007, kanadyjska CED 2008, nowozelandzka PTAC 2007). Wskazują one na brak różnic w przeżyciu pacjentów stosujących pemetreksed lub docetaksel oraz brak efektywności kosztowej terapii pemetreksedem w porównaniu z docetakselem czy najlepszym leczeniem wspomagającym.

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna producenta została wykonana w celu określenia efektów klinicznych stosowania preparatu Alimta® w terapii **II linii NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**, w odniesieniu do stosowanych w tym wskazaniu w Polsce: docetakselu, erlotynibu, gemcytabiny i winorelbiny. Pemetreksed i docetaksel porównano bezpośrednio w oparciu o 8 publikacji dotyczących tego samego badania RCT (publikacją bazową była publikacja Hanna 2004). Zestawienie wyników dla pemetreksedu i erlotynibu oraz pemetreksedu i gemcytabiny wykonano bez oceny statystycznej ze względu na brak badań umożliwiających porównanie.

Pemetreksed vs docetaksel

W analizie **bez podziału na typy histologiczne** NSCLC nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą **pemetreksed** a grupą przyjmującą **docetaksel** dla punktu końcowego **całkowite przeżycie pacjentów (OS)** i **przeżycie wolne od progresji (PFS)**. W subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym typem nowotworu mediany OS i PFS w grupie przyjmującej pemetreksed były niższe niż w grupie przyjmującej docetaksel, różnica dla OS była istotna statystycznie, dla PFS na pograniczu istotności statystycznej. W subpopulacji z **niepłaskonabłonkowym typem nowotworu** zaobserwowano znajdującą się **na pograniczu istotności statystycznej różnicę na korzyść pemetreksedu względem docetakselu w przypadku OS (mediana 9,3 vs 8,0** miesiące, HR zgonu: 0,78 [0,61; 0,997], p=0,048) i brak statystycznie istotnych różnic w przypadku PFS. Dla pozostałych punktów końcowych nie są dostępne wyniki subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem NSCLC.

Wyniki **analizy bezpieczeństwa** dostarczonej przez producenta odnoszą się do **całej populacji pacjentów z NSCLC, bez wyodrębniania subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu**. Wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa pemetreksedu w porównaniu do docetakselu, w tym statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z hematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 i 4.

Pemetreksed vs erlotynib

W trakcie przygotowywania raportu odnaleziono wstępne wyniki badania RCT porównującego **pemetreksed z erlotynibem** u pacjentów z NSCLC (abstrakt konferencyjny ASCO i prezentacja Vamvakas 2010). W analizie **bez podziału na typy histologiczne** NSCLC w grupie przyjmującej pemetreksed zaobserwowano istotny statystycznie **wyższy odsetek kontroli choroby (DCR)** niż w grupie przyjmującej erlotynib. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie jednoroczne, czas do progresji choroby (TTP), odpowiedź na leczenie ogółem (OR).

Analiza wyników ze względu na typ histologiczny nowotworu w prezentacji Vamvakas 2010 została przedstawiona jedynie dla łącznej populacji pacjentów otrzymujących **II i III linię leczenia** – w przypadku nowotworu **niepłaskonabłonkowego** również zaobserwowano istotną statystycznie **różnicę na korzyść pemetreksedu** dla punktu końcowego **odsetek kontroli choroby (DCR)**.

U pacjentów przyjmujących chemioterapię w **II lub III linii leczenia**, w analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, w grupie przyjmującej **pemetreksed** zaobserwowano w porównaniu do grupy przyjmującej **erlotynib** statystycznie istotny **wyższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiły następujące działania niepożądane: **neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmęczenie**. Natomiast przypadki wysypki odnotowano tylko w grupie przyjmującej erlotynib.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej producenta była ocena zasadności ekonomicznej stosowania pemetreksedu (Alimta®) w leczeniu II linii u pacjentów z NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, będących w stadium choroby IIIB lub IV, w odniesieniu do monoterapii docetakselem, erlotynibem, gemcytabiną i winorelbiną. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

W analizie producenta wykazano, że **stosowanie pemetreksedu w terapii II linii NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, jest kosztowo efektywne: ICER [REDACTED] ale nie jest kosztowo-użyteczne: ICUR [REDACTED] w porównaniu do stosowania docetakselu**. Znaczący wpływ na wyniki analizy miała przyjęta wartość hazardu względnego dla zgonu oraz założona liczba cykli leczenia i horyzontu zdarzeń klinicznych. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych są następujące:

- scenariusz optymistyczny/minimalny (dolna granica przedziału ufności dla HR zgonu oraz górna granica przedziału ufności dla HR progresji): [REDACTED]
- scenariusz pesymistyczny/maksymalny (górną granicą przedziału ufności dla HR zgonu oraz dolną granicą przedziału ufności dla HR progresji): [REDACTED]

Według analizy producenta stosowanie pemetreksedu w porównaniu do erlotynibu jest wysoce kosztowo efektywne: [REDACTED] oraz wysoce kosztowo-użyteczne: [REDACTED]. Jednak wyniki te budzą wątpliwości ze względu na zastrzeżenia do porównania pośredniego efektywności klinicznej pemetreksedu i erlotynibu, przeprowadzonego w analizie ekonomicznej producenta.

W analizie producenta wykonano **zestawienie kosztów** terapii pemetreksedem (PEM), erlotynibem (ERL), gemcytabiną (GEM) i winorelbiną (WIN). Uzyskane koszty inkrementalne wyniosły: [REDACTED] (PEM vs GEM), [REDACTED] (PEM vs WIN) oraz [REDACTED] (PEM vs ERL). Oszacowanie to wykonano przy założeniu, że maksymalna liczba cykli terapii w ciągu roku w przypadku pemetreksedu, winorelbiny i gemcytabiny wynosi 6, w przypadku erlotynibu – wynosi 52.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Analizę wpływu finansowania preparatu Alimta® na system ochrony zdrowia przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Analiza producenta dotyczy jedynie wydatków ponoszonych na leczenie II rzutu subpopulacji NSCLC o histologii **innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**, stąd oszacowany koszt dla płatnika nie stanowi całkowitego kosztu proponowanego terapeutycznego programu zdrowotnego. Ponadto **analiza producenta zakłada finansowanie pemetreksedu, docetakselu, erlotynibu, gemcytabiny i winorelbiny, a projekt programu terapeutycznego złożony przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej uwzględnia pemetreksed, docetaksel, erlotynib i gefitynib**.

W analizie producenta porównano koszty finansowania pemetreksedu, docetakselu, erlotynibu, gemcytabiny i winorelbiny w ramach katalogu chemioterapii z kosztami finansowania tych substancji w ramach programu terapeutycznego (wariant analizy zgodny z rzeczywistą praktyką pod względem przyjętego sposobu finansowania interwencji stosowanych w II rzucie leczenia NSCLC w Polsce oraz zbliżony do zmiany sposobu finansowania preparatu pemetreksed rozważanej przez MZ). **Według analizy producenta koszt inkrementalny z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania preparatu Alimta® (oraz erlotynibu, docetakselu, winorelbiny i gemcytabiny) finansowanych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na finansowanie w ramach programu terapeutycznego wyniesie dodatkowo [REDACTED] w każdym kolejnym roku refundacji, co wynika z uwzględnienia dodatkowych kosztów diagnostyki w programie terapeutycznym**.

W analizie producenta założono identyczną populację pacjentów, których leczenie jest finansowane w ramach katalogu chemioterapii i pacjentów leczonych w ramach programu terapeutycznego. Wydaje się jednak, że liczba pacjentów leczonych w ramach programu terapeutycznego będzie niższa niż liczba pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii, zatem **koszt inkrementalny prawdopodobnie będzie niższy**. Ponadto uwzględniona w analizie producenta liczebność populacji pacjentów przyjmujących pemetreksed (710) jest wyższa niż wskazują eksperci [REDACTED]

Analiza wrażliwości wykazała, iż zmiennymi wpływającymi w największym stopniu na wyniki analizy podstawowej są: ograniczenie liczby cykli, wycena punktowa pemetreksedu oraz liczebność populacji.

8. Piśmiennictwo

1. Alberta Health Service. Alberta Provincial Thoracic Malignancy Tumour Team. Clinical Practice Guideline Lu-003. Non-small cell lung cancer stage III. Date developed: July 2008. Date revised: September 2009
2. Alberta Health Service. Alberta Provincial Thoracic Malignancy Tumour Team. Clinical Practice Guideline Lu-003. Non-small cell lung cancer stage IV. Date developed: July 2008. Date revised: September 2009
3. Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. *Rev Port Pneumol* 2008, 14: 803-27.
4. Asukai Y, Valladares A, Camps C et al. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population. *BMC Cancer* 2010, 10: 26.
5. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27(36):6251-66
6. Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol J-L. Second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer*. 2006; 51: 159-172.
7. Bearz A, Garassino I, Cavina R et al. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: a multi-institutional observational study. *Lung Cancer* 2008, 60: 240-5.
8. Bearz A, Garassino I, Tiseo M et al. Activity of pemetrexed on brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010, 68: 264-8.
9. Brophy KM, Scarlett-Ferguson H, Webber KS. Clinical Drug Therapy for Canadian Practice. Lippincott Williams & Wilkins, 2010
10. Bushill-Matthews L, Jackson D, Aristides M et al. Reducing health care burden for the treatment of toxicity associated with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who previously received chemotherapy: application to the UK setting. *European Journal of Cancer Supplements* 2003, 1(5): S231
11. Cancer Care Nova Scotia. 2007. Recommendation to the Cancer Systemic Therapy Policy Committee (CSTPC) from Capital District Health Authority/Cancer Care Nova Scotia. Guidelines for the Role of Pemetrexed in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
12. Cancer Care Nova Scotia. 2007. Record of Recommendation Re: Funding pemetrexed (Alimta)
13. Capri S, Carillio G, Grossi F et al. Valutazione economica di erlotinib, docetaxel e pemetrexed nel trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2007, 9 (2): 113-124
14. Carlson J, Oestreich N, Lubeck DP et al. Cost-effectiveness of erlotinib vs. docetaxel or pemetrexed in the treatment of refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007, 25(18S): 7664
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta. Europejskie Publiczne sprawozdanie oceniające (EPAR). Aneks I. EMEA 2009
16. Chen YM, Perg RP, Tsai Ch-M et al. Pemetrexed Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Failing Previous Platinum-based Chemotherapy and with/without Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. *J Chinese Oncol Soc* 2008, 24(6):347-355
17. Cho E, Hong J, Kyung S et al. Pemetrexed versus gefitinib versus erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer by retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009, 27(suppl; abstr e19103)
18. Chouaid C, Atsou K, Hejblum G et al. Economics of Treatments for Non-Small Cell Lung Cancer. *Review Articles. Pharmacoeconomics* 2009, 27(2):113-125
19. Cohen MH, Johnson JR, Wang YC i wsp. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2005 Jun-Jul; 10 (6): 363-8.
20. Cullen MH, Zatloukal P, Sörenson S et al. A randomized phase iii trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008, 19: 939-45.
21. D'Addario G., Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 2009, 20 (Supplement 4): iv68-iv70,
22. D'Addario, Fruh M, Reck M et al. Metastatic non-small cell lung cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010, 21 (Supplement 5): v116-v119
23. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27: 1836-43.
24. Drug induced Lyell and Stevens-Johnson syndromes. *Prescrire International*. February 2009, 18(99): 20-22; Translated from *Rev Prescrire* May 2008, 28(295): 347-350
25. European Medicines Agency. Alimta. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 2010; <http://www.ema.europa.eu>
26. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F et al. Second-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008, 3(4): 430-440
27. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase iii trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004, 22(9): 1589-97.
28. Hanna NH. Second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer: recent data with pemetrexed. *Clin Lung Cancer* 2004, 5 Suppl 2: S75-9.
29. Haute Autorite De Sante (HAS), Commission de la Transparence. 2008. Alimta 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 383 080-2) B/1; Alimta 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 565 825-3)B/1
30. Haute Autorite De Sante (HAS), Commission de la Transparence. 2005. ALIMTA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/1

57. Nafees B., Stafford M., Gavriel S., Bhalla S. Health state utilities in UK for second-line advanced non-small cell lung cancer. Presented at the International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th European Congress, October 28-31, 2006; Copenhagen, Denmark.
58. National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. 15.10.2008. Non-Small Cell Lung Cancer. V.2.2009,
59. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment 2009 <http://www.cancer.gov/>
60. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance 124. August 2007. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. (<http://www.nice.org.uk/>)
61. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance 162. November 2008. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer.
62. National Institute for Health and Clinical Excellence. Liverpool Reviews and Implementation Group. Pemetrexed for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. ERG Report 2006
63. National Institute for Health and Clinical Excellence. Liverpool Reviews and Implementation Group. Pemetrexed for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. ERG Report Additional Analysis 2006
64. National PBM Drug Monograph Pemetrexed (Alimta®) March 2005. Veterans Health Administration Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel.
65. NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium (SMC). 8 August 2008. Re-Submission. Pemetrexed, 100mg, 500mg powder for solution for intravenous infusion (Alimta®). No. (342/07). (<http://www.scottishmedicines.org.uk>)
66. November 2004 PBAC Outcomes – Positive Recommendations. Pemetrexed Disodium powder for injection vial, 500 mg, Alimta® Eli Lilly Australia Pty Ltd
67. Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques (OMIT). Bretagne pays de la Loire. Référentiel par médicament - 30 mars 2007
68. Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques (OMIT). Bretagne pays de la Loire. Référentiel par médicament – 06.10.2008
69. OncoCentre.2009. Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre. Tumeurs thoraciques.
70. Organa M, Prządka P, Potoczny R, Walczak J. Analiza porównawcza efektywności klinicznej pemetreksedu (Alimta®) z docetakselem w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Kraków 2008. Instytut Arcana Sp. z o.o.
71. Ou SI, Ziogas A & Zell JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (nsc) and is independent of smoking status. J Thorac Oncol 2009, 4: 1083-93.
72. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. Annals of Oncology 2010, 21: 692–706.
73. Park Ch-K, Kim K-S, Oh I-J et al. Efficacy of Pemetrexed in Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer and Thymidylate Synthase Expression. Tuberc Respir Dis 2009, 67:191-198
74. Park GM, Han KS, Chang YH at al. Immune hemolytic anemia after treatment with pemetrexed for lung cancer. J Thorac Oncol 2008, 3: 196-7.
75. Park KY, Jung JW, Nam SB at al. Two lung masses with different responses to pemetrexed. Korean J Intern Med 2010, 25: 213-6.
76. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH. Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). 2010
77. Pavlakis N, Mitchell PL, Styne G et al. Cost-effectiveness of pemetrexed for previously treated advanced nonsmall cell lung cancer. J Clin Oncol 2005, 23(16S): 6084
78. Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John W, Scagliotti G, Is Pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). European Conference on Clinical Oncology (ECCO) poster, September 23-27, 2007, Barcelona, Spain
79. Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John W, Scagliotti G, Is Pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Thoracic Oncology 2007; 2; 8 (supp 4); S851
80. Porta JMP, Vicente de Vera Floristán C, Inglán PB at al. [acute renal failure associated with pemetrexed (alimta)]. Nefrologia 2009, 29: 610-1.
81. Portal Medycyna Praktyczna. www.mp.pl
82. Prescrire. Pemetrexed. Pleural mesothelioma: a first encouraging trial. Prescrire International 2005; 14(80): 212-215, translated from Revue Prescrire 2005; 25(264): 572-576 (www.english.prescrire.org)
83. Protocol H3E-MC-JMEI(b), ALIMTA (LY231514), A phase 3 trial of Alimta vs Docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy: 79-81.
84. PTAC meeting – 8 & 9 August 2007. Pemetrexed disodium (Alimta) for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. (<http://www.pharmac.govt.nz>)
85. Pujol J-L, Paul S, Chouaki N, Peterson P, Moore P, Berry DA, Salzberg M, Survival without Common Toxicity Criteria Grade . Toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A risk-benefit analysis. Journal of Thoracic Oncology 2007 May, 2 (5): 397-401.
86. Qi Y, Schild SE, Mandrekar SJ at al. Pretreatment quality of life is an independent prognostic factor for overall survival in patients with advanced stage non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2009, 4: 1075-82.

87. Renal failure caused by drugs. *Prescrire international*. February 2010, 19(105): 18-21; Translated from *Rev Prescrire* July 2009, 29(309): 506-510
88. Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al. Guideline update for mascc and esmo in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010, 21 Suppl 5: v232-43.
89. Rubio-Terres C, Alberola V, Casal J et al. Análisis farmacoeconómico del tratamiento con erlotinib, docetaxel, pemetrexed o tratamiento de soporte en pacientes con CPNM avanzado previamente tratado con quimioterapia. *Pharmacoeconomics spanish research articles*. 2007; 3:137-149.
90. Russo F, Bearz A, Pampaloni G. Pemetrexed single agent chemotherapy in previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2008, 8: 216.
91. Rzyman W. Rak płuca. *Forum medycyny rodzinnej*. 2008;2(6):407-419
92. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The differential efficacy of pemetrexed according to nslc histology: a review of two phase iii studies. *Oncologist* 2009, 14: 253-63.
93. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T et al. A phase ii trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non small cell lung cancer. the european lung cancer working party. *Lung Cancer* 2000, 29: 67-73.
94. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R., Mattson K., Gralla R., O'Rourke M. et al. Prospective randomised trial of docetaxel versus best supportive care in patients with Non-Small-Cell Lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, 18: 2095-2103.
95. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005, 353: 123-32.
96. Shvartsbeyn M & Edelman MJ. Pemetrexed-induced typhlitis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008, 3: 1188-90.
97. Spirig C, Omlin A, D'Addario G et al. Radiation recall dermatitis with soft tissue necrosis following pemetrexed therapy: a case report. *J Med Case Reports* 2009, 3: 93.
98. ██████████. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta w leczeniu II rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w warunkach polskich. ██████████
99. ██████████. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania docetakselu, gemcytabiny, winorelbiny oraz erlotynibu w monoterapii. ██████████
100. Sun J, Oh D, Lee S et al. The relationship between response to previous systemic treatment and the efficacy of subsequent pemetrexed therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010, 68: 427-32.
101. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M, Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study, Oxford Outcomes Ltd, Oxford, Oxon, United Kingdom, ²Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, Herts, United Kingdom. 2006
102. Tiseo M, Gelsomino F, Bartolotti M et al. Typhlitis during second-line chemotherapy with pemetrexed in non-small cell lung cancer (nslc): a case report. *Lung Cancer* 2009, 65: 251-3.
103. Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco (UVEF). Pemetrexed per le indicazioni: combinazione con cisplatino. Indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile e in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma (03-05-2005)
104. Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco (UVEF). Pemetrexed per trattamento carcinoma polmonare non a piccole cellule. (Nuovo allargamento indicazione) (27-05-2009)
105. Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *J Clin Oncol* 2010, 28:7s (suppl; abstr 7519)
106. Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. http://www.asco.org/ASCOv2/MultiMedia/Virtual+Meeting?&vmview=vm_session_presentations_view&confID=74&sessionID=364 (presentation ASCO 2010)
107. Weiss GJ, Langer C, Rosell R et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase iii trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 4405-11.
108. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007, 18: 453-60.
109. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the national cancer institute of canada clinical trials group study br.21. *J Clin Oncol* 2008, 26: 2350-7.
110. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii - Instytutu im Marii Skłodowskiej-Curie Warszawa 2006
111. Wykaz krajów w Europie, w których preparat Alimta jest aktualnie refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (nslc) (stan na styczeń 2009r.) – materiały producenta
112. Ye X, Darkow T, Reyes C. Adverse effects and associated costs with second- and third-line therapies for nonsmall cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27(15S):e19009
113. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Praca zbiorowa pod redakcją Macieja Krzakowskiego. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk, 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>.
114. ZÁSADY CYTOSTATICKÉ LÉČBY MALIGNÍCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ 9. vydání Česká onkologická společnost ČLS JEP. Platnost od 1. 7. 2009

9. Załączniki

- analiza problemu decyzyjnego dla preparatu Alimta® (pemetreksed),
- AW-2. analiza efektywności klinicznej dla preparatu Alimta® (pemetreksed),
- AW-3. analiza ekonomiczna dla preparatu Alimta® (pemetreksed),
- AW-4. analiza wpływu na budżet dla preparatu Alimta® (pemetreksed),
- AW-5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta®
- AW-6. ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM 2010
- AW-7. pisma zlecające MZ
- AW-8. propozycja terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia NSCLC, 04.01.2010
- AW-9. dane DGL NFZ, 21.03.2010
- AW-10. stanowisko eksperckie , 16.06.2010
- AW-11. stanowisko eksperckie , 16.06.2010
- AW-12. protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych
- AW-13. przegląd Scagliotti 2009
- AW-14. metaanaliza Hawkins 2009
- AW-15. badanie pierwotne Hanna 2004
- AW-16. badanie pierwotne Pujol 2007
- AW-17. badanie pierwotne Peterson 2007 (abstrakt i prezentacja)
- AW-18. badanie pierwotne Weiss 2006
- AW-19. badanie pierwotne Manegold 2003 (abstrakt)
- AW-20. badanie pierwotne Hanna 2003 (abstrakt)
- AW-21. badanie pierwotne Pujol 2004
- AW-22. badanie pierwotne Demarinis 2006 (abstrakt)
- AW-23. badanie pierwotne Russo 2008
- AW-24. badanie pierwotne Bearz 2008
- AW-25. badanie pierwotne Cullen 2007
- AW-26. badanie pierwotne Shepherd 2005
- AW-27. badanie pierwotne Sculier 2000
- AW-28. badanie pierwotne Vamvakas 2010 (abstrakt i prezentacja)
- AW-29. rekomendacja kliniczna Polska PTO 2010
- AW-30. rekomendacja kliniczna Polska PTOK 2009
- AW-31. rekomendacja kliniczna Polska PUO 2009
- AW-32. rekomendacja kliniczna Europa ESMO 2010
- AW-33. rekomendacja kliniczna Świat IASLC 2010
- AW-34. rekomendacja kliniczna Świat EORCT/SIOG 2010
- AW-35. rekomendacja kliniczna Świat IPE 2008
- AW-36. rekomendacja kliniczna Czechy ČOS ČLS JEP 2009
- AW-37. rekomendacja kliniczna Francja OncoCentre 2009
- AW-38. rekomendacja kliniczna Francja OMIT 2008
- AW-39. rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2005
- AW-40. rekomendacja kliniczna Hiszpania ICO 2005
- AW-41. rekomendacja kliniczna Włochy UVEF 2009
- AW-42. rekomendacja kliniczna Kanada AHS 2008 NSCLC III
- AW-43. rekomendacja kliniczna Kanada AHS 2008 NSCLC IV
- AW-44. rekomendacja kliniczna Kanada CCNS 2007
- AW-45. rekomendacja kliniczna USA ASCO 2009
- AW-46. rekomendacja kliniczna USA NCCN 2008
- AW-47. rekomendacja kliniczna USA PBM 2005
- AW-48. rekomendacja finansowa Francja HAS 2008
- AW-49. rekomendacja finansowa UK Anglia NICE 2007
- AW-50. rekomendacja finansowa UK Szkocja SMC 2008
- AW-51. rekomendacja finansowa Australia PBAC 2004
- AW-52. rekomendacja finansowa Kanada CED 2008
- AW-53. rekomendacja finansowa Nowa Zelandia PTAC 2007