

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania,
lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu
produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)” – leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka opłucnej). Rada uważa za niezasadne finansowanie tej samej substancji czynnej zarówno w programie terapeutycznym w jednym wskazaniu, zaś w innym wskazaniu w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie stanowiska

Radzie przedstawiono dane dotyczące stosowania pemetreksedu jedynie w II rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc. Rada nie może podejmować decyzji wpływających na dostępność terapii w innych wskazaniach niż wnioskowane, a takie konsekwencje miałyby zmiana zasad finansowania pemetreksedu, polegająca na usunięciu go z Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-161/GB/09) z dnia 21 grudnia 2009r.

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.¹

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 w 30% wszystkich przypadków

raka płuca) oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczolowy (40% wszystkich przypadków raka płuca) i rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raka płuca).¹

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.¹

Obecny standard kliniczny

Leczenie NDRP zależy od klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu: we wczesnych stopniach możliwe jest radykalne postępowanie chirurgiczne, w bardziej zaawansowanych przypadkach stosowana jest radiochemioterapia, samodzielna radioterapia, chemioterapia lub jedynie leczenie objawowe. U części chorych stosuje się leczenie skojarzone, w którym chemioterapia stosowana jest przed lub po chirurgicznym usunięciu guza i węzłów chłonnych śródpiersia.

Leczenie chorych w stadium uogólnienia choroby ma charakter paliatywny i prowadzone jest w celu zmniejszenia dolegliwości związanych z nowotworem i uzyskania poprawy jakości życia, a także wydłużenia czasu przeżycia).² W grupie chorych, 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.²

Opis świadczenia

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego, zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek. W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych.³

Pemetreksed zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- Złośliwy międzybłoniak opłucnej
 - Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca
 - Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
 - Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować jednoczesne stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu.
 - Pemetreksed w monoterapii jest wskazany 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.³

Rozpatrywane przez Radę wskazanie dotyczyło jedynie ostatniego z wymienionych wskazań rejestracyjnych.⁴

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Pemetreksed 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 doustnie kwas foliowy.³

W przypadku jego utworzenia, terapeutyczny program zdrowotny (TPZ) „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej” objąć miałyby następujące substancje czynne: erlotynib, gefitynib, pemetreksed, docetaksel.

Dla terapii pemetreksedem przewidziano następujące kryteria włączenia:

- rak gruczołowy lub NSCLC z przewagą utkania raka niepłaskonabłonkowego;
- stopień klinicznego zaawansowania IIIB (poza możliwościami radiochemioterapii lub radioterapii) lub IV;
- wiek > 18 lat;
- stan sprawności 0-2 wg Zubroda-WHO;
- wcześniejsze stosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych > 70. roku życia - wcześniejsza monoterapia);
- progresja po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia);
- niestosowanie w przeszłości leków z grupy antagonistów kwasu foliowego;
- mierzalność zmian chorobowych (pojedyncza zmiana - umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania, z wyjątkiem sytuacji potwierdzonej progresji);
- nieobecność objawów w przypadku istnienia przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym oraz stała dawka glikokortykosteroidów w ciągu przynajmniej 4 tyg. po wcześniejszym leczeniu miejscowym;
- prawidłowa czynność szpiku kostnego (liczba granulocytów $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$, liczba trombocytów $> 100\ 000/\text{mm}^3$);
- prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny $< 1,5$ x górnej granicy normy, klirens kreatyniny $\geq 45\text{ml}/\text{min}$);
- prawidłowa czynność 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);
- nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku (np. ciąża i karmienie piersią, zamiar zachowania płodności, jednoczesne szczepienie przeciwko żółtej febrze) lub istnienie przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12);
- odstęp przynajmniej 3-4 tygodni od zakończenia wcześniejszej chemioterapii i ustąpienie toksyczności związanych z poprzednim leczeniem (z wyjątkiem wyłysienia);
- konieczność stosowania antykoncepcji u chorych w okresie rozrodczym w trakcie leczenia i 2 tygodnie po jego zakończeniu.⁵

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała jedno badanie RCT III fazy typu *non-inferiority*, o kontrowersyjnej wiarygodności, porównujące pemetreksed z docetakselem w zakresie efektywności klinicznej i jakości życia pacjentów. Nie przedstawiono wiarygodnych danych na porównanie pemetreksedu z erlotynibem lub gemcytabiną.⁴

W porównaniu do docetakselu, w populacji ogólnej pacjentów z NSCLC, nie wykazano istotnych różnic w efektywności klinicznej.⁴

Bezpieczeństwo stosowania

ChPL podaje, że stosowanie pemetreksedu może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony wszystkich układów i narządów. Przede wszystkim, pemetreksed działa silnie mielosupresyjnie, wywołuje objawy skórne oraz ze strony przewodu pokarmowego.³

W porównaniu do docetakselu, pemetreksed rzadziej wywołuje poważne działania niepożądane – RR 0,43 (95% CI: 0,28-0,65) NNH 8, w tym neutropenię i jej powikłania, a częściej jest przyczyną objawów ze strony przewodu pokarmowego.⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna obejmowała analizę kosztów-użyteczności, opartą na jedynym badaniu RCT. Wykazano, że stosowanie pemetreksedu zamiast docetakselu wiąże się z ICER ok. 98 tys. złotych/LYG i ICUR ok. 174 tys. złotych/QALY. Wyniki analizy zależały przede wszystkim od przyjętej efektywności klinicznej komparatorów (zakres ICUR 103-970 tys. złotych/QALY).⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że uruchomienie TPZ „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej” wiązałoby się z dodatkowymi kosztami rządu 0,5 mln złotych rocznie.⁴

NICE nie rekomenduje finansowania pemetreksedu w II linii leczenia NSCLC.⁶

SMC rekomenduje finansowanie pemetreksedu w II linii leczenia NSCLC o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.⁷

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada podjęła decyzję jak na wstępie.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada sugeruje rozważenie opracowania programu zdrowotnego dla stosowania pemetreksedu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Piśmiennictwo:

1. Rzyman W. Rak płuca. Forum medycyny rodzinnej. 2008;2(6):407-419
2. 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/>
3. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Projekt TPZ „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej” 04.01.2010
6. NICE TAG 124. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. August 2007
7. SMC Re-Submission. Pemetrexed 500mg vial of powder for solution for intravenous infusion (Alimta®) Eli Lilly and Company Limited No. (342/07) 8 August 2008