



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Pemetreksed (Alimta®) w I linii leczenia pacjentów
z niedrobnokomórkowym rakiem płuca**
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0293

Warszawa, czerwiec 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

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

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

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych (pogrubiono nazwiska ekspertów, od których otrzymano opinie):

[REDAKTOWANE]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

1. [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 28.02.2011 r. otrzymana 3.03.2011 r.)
2. [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 10.04.2011 r. otrzymana 15.04.2011 r.)
3. [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 7.03.2011 r. otrzymana 15.03.2011 r.)
4. [REDAKTOWANE] (stanowisko z dnia 16.06.2010 r. otrzymano w dniu 16.06.2010 r.; dnia 11.03. 2011 r. mailowo profesor przekazał informację o podtrzymaniu wcześniejszej opinii dotyczącej produktu Alimta®. Należy jednak zaznaczyć, iż przy opiniowaniu zasadności finansowania Alimty® w 2010 r. Profesor nie opierał się na tekście TPZ, do którego w 2011 r. odnosili się inni opiniujący świadczenie.

W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wykorzystano także stanowisko uzyskane od [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 7.03.2011 r. otrzymana 15.03.2011 r.). Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych (pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib).

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.)

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	jednoroczne przeżycie
ADR	działania niepożądane
AE	analiza ekonomiczna
AEK	analiza efektywności klinicznej
BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet
CBP	karboplatyna
CEA	analiza kosztów-efektywności
ChPL	charakterystyka produkty leczniczego
CI	przedział ufności
CISP, CIS	cisplatyna
CSR	dokument badania klinicznego
CUA	analiza kosztów-użyteczności
DOC	docetaksel
DR	czas trwania odpowiedzi na leczenie
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
DSD	czas trwania stabilizacji choroby
FN	neutropenia z gorączką
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GM-CSF	czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów
GEF	gefitynib
GEM	gemcytabina
KCh	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów
HR	hazard względny, współczynnik ryzyka
ICD	
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
IKT	inhibitor kinazy tyrozynowej
ITT	populacja zaplanowana do leczenia
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KT	tomografia komputerowa
LYG	zyskane lata życia
MR	obrazowanie rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NNT	liczba osób, które należy poddać danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt w określonym czasie
OS	całkowity czas przeżycia
PAX	paklitaksel
PEM	pemetreksed
PET	pozytronowa tomografia emisyjna
PFS	czas wolny od progresji
PP	analiza <i>per protocol</i>
PS	stan sprawności pacjenta
QALY	lata życia skorygowane o jakość
QL	jakość życia
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RECIST	skala oceny odpowiedzi na leczenie
RR	ryzyko względne
SOG	Southwest Oncology Group
TNM	system klasyfikacji stopnia zaawansowania guzów litych
TPD	czas do wystąpienia progresji choroby
TPZ	terapeutyczny program zdrowotny
TR	odpowiedź na leczenie
TRQ	populacja pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania, otrzymali lek badany, nie otrzymali zabronionej protokołem terapii przeciwnowotworowej przed wyłączeniem z badania, u których wykonano badanie obrazowe na początku badania oraz \geq skan w fazie follow-up
TTF	czas do wystąpienia niepowodzenia terapii
VNB	winorelbina
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	9
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	13
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	13
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	15
2.3.1.	Interwencje	15
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	16
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	16
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	16
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	16
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.2.	Komparatory	18
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	19
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję	19
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	21
3.	Opinie ekspertów i Prezesa NFZ	20
3.1.	Opinie ekspertów w sprawie zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego	23
3.2.	Opinia Prezesa NFZ	23
3.3.	Uwagi analityków	25
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	25
4.1.	Rekomendacje kliniczne	25
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
5.	Finansowanie ze środków publicznych	29
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	30
6.	Wskazanie dowodów naukowych	31
6.1.	Analiza kliniczna	31
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	31
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	34
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	36
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	36
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	36
6.1.3.2.	Inne odnalezione informacje	39
6.1.3.3.	Bezpieczeństwo	39
6.1.3.3.1.	Informacje z raportu	39
6.1.3.3.2.	Inne odnalezione informacje	44
6.2.	Analiza ekonomiczna	47
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	47
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	49
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	51
6.2.3.1.	Informacje z raportu	51
6.2.3.2.	Inne odnalezione informacje	52
6.2.4.	Metodologia oceny	53
6.2.5.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	54
6.2.6.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	55
6.2.6.1.	Informacje z raportu	55
6.2.7.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	57
7.	Podsumowanie	58
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	58
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	59
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	61
8.	Piśmiennictwo	64
9.	Załączniki	66

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

10-01-05 znak pisma: MZ-PLE-460-8365-161/GB/09 (szczegóły korespondencji opisano w pkt. 2.3.1.5 niniejszego raportu)

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

11-06-15 (pismo MZ-PLE-460-8365-398/GB/11 z dnia 16 marca 2011r.)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)

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

Zgodnie z pismem MZ z dnia 09.11.2010 r., znak: MZ-PLE- 460-8365-347/GB/10 Agencja miała dokonać oceny produktów leczniczych zawierających substancje czynne: docetaksel, pemetreksed, erlotynib z rozważeniem przeniesienia tych substancji czynnych z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

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)

W piśmie z dnia 21 grudnia 2009 znak: MZ-PLE-460-8365-161/GB/09 nie określono na prośbę jakich podmiotów Minister Zdrowia złożył zlecenie, ani nie wskazano, iż jest to zlecenie z urzędu.

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

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

Wnioskowana technologia medyczna:

Pemetreksed (Alimta®)

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

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (I linia).

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

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:

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów na podstawie pisma Pana Macieja Dworskiego Zastępcy Prezesa NFZ ds. Medycznych z dnia 26 kwietnia 2011 r. znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0120/W/11852/MJ (substancje mające zarejestrowane wskazanie leczenie NDRP na podstawie danych z lat 2009-2010 - liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD 10 C34-C34.9 bez wskazania na linie leczenia) oraz przestanych stanowisk eksperckich:

1. Gemcytabina (EGIS PHARMACEUTICALIS, SANDOZ, ACTAVIS GROUP, MEDAC GESELLSCHAFT, EBEWE PHARMA, RATIOPHARM, CANCERNOVA, ACCORD HEALTHCARE, CADUCEUS PHARMA, EGIS PHARMACEUTICALIS, HOSPIRA, MYLAN, POLPHARMA, LEK PHARMACEUTICALS, VIPHARM, TEVA PHARMACEUTICALS, ICN POLFA RZESZÓW, STADA ARZNEIMITTEL, ELI LILLY, DELFARMA, AGA KOMMERZ, SYMPHAR)
2. Winorelbina (PIERRE FABRE MEDICAMENT, MEDAC, SANDOZ, HOSPIRA UK LIMITED, EBEWE PHARMA, LEFARM, POLPHARMA, TEVA PHARMACEUTICALS, VIPHARM, CADUCEUS PHARMA)
3. Docetaksel (AVENTIS PHARMA S.A., TEVA PHARMA B.V., STADA ARZNEIMITTEL AG, ACTAVIS GROUP PTC EHF, EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, HOSPIRA UK LIMITED, SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.);
4. Paklitaksel (ABRAXIS BIOSCIENCE, EGIS PHARMACEUTICALIS, GEDEON RICHTER, MEDAC, EBEWE ARZNEIMITTEL, LEFARM, MAYNE PHARMA, WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA, RATIOPHARM, ACCORD HEALTHCARE, PLIVA KRAKÓW, PHARMACHEMIE, NORTON HEALTHCARE, SINDAN)
5. Gefitynib (ASTRAZENECA) – substancja czynna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce, natomiast została uwzględniona w projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego, przesłanego przez MZ.

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorized&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=DOCETAXEL&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics (Stan na dzień 01.06.2011 r.)

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 Minister Zdrowia doprecyzował, że zlecenie odnosi się zarówno do **I, jak i II linii leczenia**, ponadto zwrócił się z prośbą o „zawarcie w rekomendacji Prezesa stanowiska odnośnie **przeniesienia przedmiotowej substancji czynnej z katalogu chemioterapii do programu terapeutycznego**, zgodnie z jego opisem”. Pismem z dnia 14.06.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-271/GB/10 Minister Zdrowia dokonał rozszerzenia zakresu ww. zlecenia o ocenę **terapii podtrzymującej** przy wykorzystaniu przedmiotowego produktu leczniczego.

Szczegóły postępowania administracyjnego opisano w punkcie 2.3.1.5 niniejszego raportu.

Ostateczny termin wydania rekomendacji wyznaczono na **15 czerwca 2011 roku** (pismo [redacted] z dnia 16 marca 2011 r. znak: MZ-PLE-460-8365-398/GB/11.)

W piśmie z dnia 9 listopada 2010 r. znak MZ-PLE-460-8365-347/GB/10, MZ przekazało w zmodyfikowany **projekt programu terapeutycznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca** (obejmujący substancje czynne: pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib) i zwróciło się do AOTM z prośbą o jego wykorzystanie w trakcie prowadzonej oceny.

Jednocześnie MZ zwróciło się z prośbą o:

- jednoczasową ocenę wyżej wymienionych leków,
- dokonanie oceny oraz wydanie odrębnych rekomendacji dla wszystkich ocenianych produktów leczniczych terapii niedrobnokomórkowego raka płuca: m.in. pemetreksed w I linii leczenia, II linii leczenia oraz w leczeniu podtrzymującym,
- dokonanie oceny z rozważeniem przeniesienia tych substancji czynnych z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego,
- zawarcie w stanowisku Rady Konsultacyjnej i rekomendacji Prezesa AOTM, poza oceną określonej technologii lekowej w określonym wskazaniu, odniesienia do konkretnych zapisów programu (kryteria włączenia, wyłączenia, dawkowanie) jako rekomendowanych bądź nie – dotyczy substancji czynnych proponowanych do umieszczenia w programie w I i II linii leczenia.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C 34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Epidemiologia:

Nowotwory płuca są najczęstszym nowotworem u mężczyzn w Polsce powodując 1/3 zgonów nowotworowych. W 2008 roku liczba zgonów z powodu raka płuca w Polsce wynosiła blisko 17 000 dla mężczyzn i ponad 5 600 dla kobiet. Nowotwory płuca w latach 2007 i 2008 stały się najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet (około 14% zgonów). Nowotwory płuca występują około 3-4 razy częściej w populacji mężczyzn.

Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie tym nowotworem występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. Nowotwory płuca są bardzo rzadkim schorzeniem przed 45 rokiem życia (około 1% zachorowań i zgonów u obu płci). U mężczyzn około 40% zachorowań i zgonów przypada na grupę wieku 45-64 lata, około 50-60% zachorowań i zgonów występuje w najstarszej grupie wieku. W populacji kobiet ponad 50% zachorowań występuje u kobiet w średnim wieku (44% zgonów).

Prognoza współczynników umieralności wśród osób powyżej 35 r.ż. do 2025 roku przewiduje spadek współczynników umieralności u mężczyzn (167/10⁵ w 2006 roku vs. 141/10⁵ w 2025) przy jednoczesnym

wzroście liczby zgonów z tego powodu (z 16 643 w 2006 roku do 23 800 w 2020). Wśród mężczyzn w średnim wieku (35-69) prognozuje się znaczny spadek umieralności ($124/10^5$ w 2006 vs. $76/10^5$ w 2025r.). W tej grupie wiekowej wzrost liczby zgonów będzie utrzymywał się do 2015 roku, po czym nastąpi również spadek liczby zgonów w stosunku do 2015. W najstarszej grupie wiekowej nadal należy spodziewać się wzrostu umieralności i liczby zgonów. Wzrost liczby zgonów w tej grupie wieku jest odpowiedzialny za całkowity wzrost liczby zgonów z powodu raka płuca w populacji polskich mężczyzn.

W populacji kobiet utrzymanie dotychczasowych trendów umieralności spowoduje wzrost współczynników i liczby zgonów z powodu raka płuca. W Polsce w 2006 roku z powodu tego schorzenia zmarło ponad 5000 kobiet powyżej 35r.ż. ($38/10^5$), szacunek na rok 2025 wskazuje, iż współczynnik umieralności może zwiększyć się do $55/10^5$, a liczba zgonów wzrosnąć nawet do 80% (do około 9 400). Wśród kobiet w średnim (35-69) i starszym wieku (ponad 70) będzie utrzymywał się wzrost umieralności, któremu towarzyszyć będzie około 60-70% wzrost liczby zgonów w 2025 roku w porównaniu z rokiem 2006.

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

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), krwiopłucie, 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.

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

- **rak gruczołowy** (ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca) – najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli obwodowych częściach płuc. Z tego powodu postać tę rzadziej niż raka płaskonabłonkowego wykrywa się za pomocą badania cytologicznego płwociny. Postać ta może występować w postaci pojedynczego ogniska lub jako wielogniskowy nowotwór zajmujący płuca i wydzielający dużą ilość śluzu. Gruczolakorak jest w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy i stosunkowo często występuje u kobiet. W wielu krajach obserwuje się stopniowy wzrost udziału raków gruczołowych wśród nowotworów pierwotnych płuca.
- **rak wielkokomórkowy** (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca) – najrzadszy spośród pierwotnych nowotworów płuca. Zbudowany z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

Podstawową cechą różnicującą nowotwory drobno- i niedrobnokomórkowe jest podatność na chemioterapię. Raki niedrobnokomórkowe należą do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia. Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się natomiast szczególnie szybkim wzrostem, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów oraz znaczną podatnością na chemioterapię, która stanowi podstawową metodę leczenia tego nowotworu.

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

- guza pierwotnego (cecha T); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, EUS (przezprzetykowa ultrasonografia), EBUS (endobronchial ultrasonography — przezoskrzelowa ultrasonografia);

- narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M); stosowane metody diagnostyczne to USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu (DRP – Zawsze / NDRP - gdy podejrzenie kliniczne), scyntygrafia kości (DRP — planowane leczenie skojarzone / NDRP - podejrzenie kliniczne), obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, (DRP - planowane leczenie skojarzone / NDRP - nigdy w rutynowym postępowaniu), PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna), BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich

Według siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T, każde N, M1).

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

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

Celem chemioterapii paliatywnej jest zmniejszenie dolegliwości i objawów, poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia. W przypadku **chemioterapii I linii** zaawansowanego NDRP - zalecanej u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń, u których ponadto możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie - obowiązują schematy 2-lekowe z zastosowaniem pochodnej platyny (cisplatyna, karboplatyna), natomiast u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii skojarzonej możliwa jest chemioterapia jednolekowa preparatem III generacji. Leczenie powinno obejmować 3-4 cykle, a u chorych ze stwierdzoną regresją w wyniku zastosowanego postępowania kontynuacja leczenia do 6 cykli. U pozostałych chorych zaleca się zastosowanie terapii jednolekowej. Do chemioterapeutyków stosowanych w grupie chorych z NDRP należą, poza pochodnymi platyny, alkaloidy barwinka vinca minor (windezylna, winblastyna), ifosfamid, mitomycyna. Obecnie dodatkowo wprowadzone zostały taksoidy (paklitaksel, docetaksel), gemcytabina oraz winorelbina, a z grupy leków wykazujących działanie ukierunkowane selektywnie na tkankę nowotworową inhibitory TK-EGFR – gefitynib i erlotynib.

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

Źródło: [1-9]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów.

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

Zgodnie z uzyskanymi stanowiskami eksperckimi następstwem NDRP jest przedwczesny zgon ([redacted]). Wskazano także: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie oraz obniżenie jakości życia, gdyż są to „następstwa zaawansowanego nowotworu złośliwego” ([redacted]).

Źródło: [6], AW-11- AW-14

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Alimta® (pemetreksed) to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek.

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. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

Substancja czynna pemetreksed jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce i dostępna z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Źródło: AW-5

OPIS PROGRAMU „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”

Celem programu jest wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby oraz poprawa jakości życia.

Terapeutyczny program zdrowotny „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w I linii leczenia objąć miałyby substancje czynne **pemetreksed** (100 mg i 500 mg fiołki zawierające proszek do przygotowania koncentratu infuzyjnego) i **gefitynib**.

Kryteria włączenia dla terapii pemetreksedem (w skojarzeniu z cisplatyną):

- rozpoznanie gruczolakoraka lub wielkokomórkowego raka płuca oraz nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (poza możliwościami radiochemioterapii lub radioterapii) lub IV;
- zmiany możliwe do zmierzenia (w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania);
- wiek powyżej 18. roku życia;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- choroby współwystępujące o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia) nieobecne;
- czynność układu krwiotwórczego prawidłowa (liczba granulocytów $\geq 1\,500/\text{mm}^3$, liczba trombocytów $\geq 100\,000/\text{mm}^3$);
- czynność nerek prawidłowa (stężenie kreatyniny $< 1,5$ x górnej granicy normy, klirens kreatyniny $\geq 45\text{ml}/\text{min}$);
- czynność wątroby prawidłowa (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);
- przeciwwskazania do stosowania leku (np. nadwrażliwość, ciąża i karmienie piersią) nieobecne;
- przeciwwskazania do stosowania cisplatyny (stosowana w skojarzeniu z pemetreksedem) nieobecne;
- przeciwwskazania do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12 nieobecne.

Dawkowanie pemetreksedu:

Lek jest stosowany dożylnie. Zalecana dawka wynosi $500\text{ mg}/\text{m}^2$ powierzchni ciała (10-minutowy wlew dożylny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia). W dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania leku i następnym należy stosować lek z grupy kortykosteroidów (dawka równoważna 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę). W celu ograniczenia objawów toksyczności chorzy otrzymujący pemetreksed powinni również otrzymywać suplementację witaminową – (1) codziennie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350

do 1000 mikrogramów) doustnie, a w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu przynajmniej 5 dawek kwasu foliowego (kwas foliowy stosowany również przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po ostatniej dawce pemetreksedu); (2) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu i następnie co 3 cykle leczenia (co 9 tygodni) domięśniowo witamina B12 (1000 mikrogramów) w dniu zastosowania pemetreksedu.

Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia obejmuje wyłącznie schemat z cisplatiną (75 mg/m² w 2-godzinnym wlewie, 30 minut po zakończeniu pemetreksedu – pierwszy dzień każdego cyklu co 21 dni).

Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.

Określenie czasu leczenia w programie:

Stosowanie pemetreksedu w ramach I lub II linii leczenia zaawansowanego NDRP obejmuje 4 cykle (6 cykli – w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub częściowej oraz odpowiedzi większego stopnia (całkowita odpowiedź po wcześniejszej częściowej odpowiedzi lub częściowa odpowiedź po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia). Stosowanie pemetreksedu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

W czasie leczenia obowiązuje wykonanie 3-krotnego obrazowania (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- ocena przed leczeniem (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku);
- ocena w połowie leczenia (po 2. cyklu);
- ocena po zakończeniu leczenia (po 4. cyklu – nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku).

Opcjonalnie – możliwość dodatkowej oceny w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie i kontynuacji chemioterapii do 6 cykli.

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi.

Badania obrazowe obejmują ocenę:

- zmiany pierwotnej – badanie KT klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub RTG klatki piersiowej (zmiana dobrze mierzalna, otoczona przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny);
- zmian przerzutowych – w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie KT lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych lub policzenie zmian niemierzalnych.

Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (np. stan po wycięciu nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.

Ocena odpowiedzi:

Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Przekazywanie informacji sprawozdawczych do NFZ obejmuje wymienione badania obrazowe oraz badania laboratoryjne według załącznika do umowy. Monitorowanie obejmuje również uzupełnianie przez świadczeniodawców danych zawartych w rejestrze raka płuca (SMPT – Niedrobnokomórkowy Rak Płuca) – dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ – nie rzadziej niż w odstępach 3-miesięcznych oraz na zakończenie leczenia. Do rozliczenia z NFZ mogą być przedstawione wyłącznie świadczenia udzielone pacjentom wprowadzonym do rejestru.

Monitorowanie programu:

- monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:

W czasie prowadzenia leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać określone badania kontrolne (rodzaj i częstotliwość wyszczególnione w załączniku nr 1 do programu) mające na celu wykrycie wczesnych działań niepożądanych. Dane dotyczące monitorowania bezpieczeństwa leczenia należy gromadzić w dokumentacji chorego i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

- monitorowanie skuteczności leczenia

W celu przeprowadzenia kwalifikacji chorego do udziału w programie i monitorowania efektywności leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawarte są w załączniku nr 1 do programu. Dane dotyczące

monitorowania skuteczności leczenia należy gromadzić w dokumentacji chorego i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

- przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy
- uzupełnianie danych zawartych w rejestrze niedrobnokomórkowego raka płuca (SMPT-Niedrobnokomórkowy Rak Płuca) – informacje należy przekazywać nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

Tab. Lista i harmonogram badań wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu chorych w TPZ

	Badania laboratoryjne	Inne badania	uwagi
Kwalifikacja chorych do udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z wzorem 2. stężenie kreatyniny 3. stężenie bilirubiny 4. aktywność aminotransferazy alaninowej 5. aktywność aminotransferazy asparaginianowej 6. aktywność fosfatazy zasadowej 7. test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym 	<ol style="list-style-type: none"> 1. komputerowa tomografia (KT) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub konwencjonalna rentgenografia (RTG) klatki piersiowej (zmiana dobrze mierzalna i otoczona przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny) 2. KT innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej 	-
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z wzorem 2. stężenie kreatyniny (przed podaniem pemetreksedu) 	-	Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku
Monitorowanie skuteczności leczenia	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. KT klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub RTG klatki piersiowej (zmiana dobrze mierzalna i otoczona przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny) 2. KT innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej 	Badanie przeprowadzane co 2 cykle leczenia

Kryteria wyłączenia z udziału w programie

- progresja choroby (powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany) potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym;
- pogorszenie stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym;
- toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);
- nawracająca lub/i nie akceptowalna toksyczność > 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);
- nadwrażliwość na lek lub na pomocniczą substancję;
- obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
- pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- rezygnacja chorego (wycofanie zgody na udział w programie).

Źródło: AW-5, AW-9

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg opinii ekspertów:

- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia (██████████),

- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi ([REDACTED]),
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość ([REDACTED]).

„Chemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym może wydłużyć czas przeżycia i poprawić jakość życia” ([REDACTED]).

Źródło: AW-11- AW-14

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Chemioterapia

W latach 80 XX wieku do leczenia pacjentów z NDRP w dobrym stanie ogólnym wprowadzono chemioterapię z zastosowaniem **leków 2 generacji**, (m.in. **windezyny, cisplatyny, mitomycyny, ifosfamid, winblastyny i etopozydu**). W latach 90 wprowadzono **leki cytotoksyczne 3 generacji** (m.in. **paklitaksel, docetaksel, gemcytabinę, winorelbine, irynotekan**).

Wg rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów (2010r.) schematy leków trzeciej generacji z pochodnymi platyny są bardziej skuteczne i lepiej tolerowane w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów. Dodanie trzeciego leku do 2-lekowego schematu zawierającego pochodne platyny nie poprawia wyników. Schematy z udziałem karboplatyny są nieco mniej skuteczne od schematów zawierających cisplatynę.

Terapie ukierunkowane molekularnie

W celowanym leczeniu chorych na NDRP kliniczne zastosowanie znalazły inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (IKT): erlotynib, gefitynib oraz inhibitory angiogenezy (bewacyzumab). W przypadku mutacji genu *EGFR* leczenie IKT w I linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii, natomiast rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii *EGFR* w komórkach nowotworu jest wątpliwa.

Za postępowanie rutynowe w leczeniu zaawansowanego NDRP nie uznaje się bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią.

Źródło: [10, 5, 11], AW-9

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Wg opinii ekspertów

[REDACTED]

„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w niedrobnokomórkowym raku płuca (nowotwór z przewagą typu innego niż rak płaskonabłonkowy) dotyczy w Polsce (wartości oszacowane z uwzględnieniem wskaźników epidemiologicznych i struktury zaawansowania oraz proponowanych zasad kwalifikowania do leczenia według kryteriów – punkt 2 [stanowisko własne eksperta cytowane w p. 7.2. niniejszego raportu – przyp. analityka]):

- **pierwsza linia leczenia – około 2000 chorych;**
- druga linia leczenia – około 500 chorych;
- podtrzymujące leczenie – około 500 chorych.”

[REDACTED]

[wg stanowiska eksperckiego dla II linii leczenia NDRP]:

„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. 17 000 rocznie

- w tym liczba chorych, u których dochodzi do uogólnienia nowotworu: ok. 14 000 rocznie

- **w tym liczba chorych, którzy otrzymują chemioterapię I linii: ok. 7 000 rocznie**

Wg analizy producenta**Tab. Liczebność populacji (wg Tabeli 1 z BIA producenta)**

Źródło: AW-10

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).

Dawkowanie

W leczeniu **I linii NDRP** stosuje się pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. 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. Zalecana **dawka cisplatyny** wynosi **75 mg/m² pc**. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny.

Premedykacja

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. Codziennie należy podawać **doustnie kwas foliowy** lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (**od 350 do 1000 mikrogramów**). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo **witaminę B12 (1000 mikrogramów)**. Kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 można podawać w dniu podania pemetreksedu.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, kobiety karmiące piersią, jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.

Specjalne ostrzeżenia:

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

Źródło: 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).

8 kwietnia 2008r. rozszerzono zarejestrowane wskazania o leczenie I linii u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (analogicznie zmieniono również wskazanie dla II linii leczenia NDRP z uwzględnieniem podtypu histologicznego NDRP).

21 lipca 2009r. rozszerzono zarejestrowane wskazania o leczenie podtrzymujące.

Pozwolenie przedłużono 21 września 2009 r. Lek jest dostępny wyłącznie na receptę zastrzeżoną.

Źródło: <http://www.ema.europa.eu>

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: AW-5

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (I linia).

Źródło: AW-8

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (nowotwór z przewagą typu innego niż rak płaskonabłonkowy) (..) - pierwsza linia leczenia, druga linia leczenia, podtrzymujące leczenie”

„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (nowotwór z przewagą typu innego niż rak płaskonabłonkowy) (..) - pierwsza linia leczenia, druga linia leczenia, podtrzymujące leczenie”

„Leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z cisplatyną chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie histologicznym innym niż rak płaskonabłonkowy”

“I i II linia leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z rakiem niepłaskonabłonkowym ze szczególnym uwzględnieniem raka gruczołowego.”

Źródło: AW-11- AW-14

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

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 AOTM (pismo z dnia 02.06.2009 r., znak AOTM/1350/OT/073/219/09/JG) o doprecyzowanie problemu decyzyjnego (finansowanie w ramach programu terapeutycznego, otwarta refundacja, wycofanie finansowania). 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.

W związku z wejściem w życie ustawy o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach MZ ponownie zwróciło się z prośbą o przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (pismo z dnia 21.12.2009 znak MZ-PL-460-8365-161/GB/09). W piśmie z dnia 16.03.2010r. znak MZ-PL-460-8365-224/GB/10 MZ doprecyzowało, iż „w przypadku gdy Prezes AOTM uzna, iż zasadne jest finansowanie substancji czynnej pemetreksed (..)” należy przedstawić stanowisko „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 Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (pismo znak KK/479/2010) 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). W piśmie z dnia 14.06.2010 r. znak MZ-PL-460-8365-271/GB/10 Ministerstwo Zdrowia poinformowało o wystąpieniu do Konsultanta Krajowego „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.

Produkt Alimta® w leczeniu II linii NDRP stanowił przedmiot obrad Rady Konsultacyjnej AOTM w dniu 6.09.2010r. Rada Konsultacyjna uznała 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).

W piśmie z dnia 9 listopada 2010 r. znak MZ-PL-460-8365-347/GB/10 MZ w załączeniu przekazując zmodyfikowany projekt programu terapeutycznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zwróciło się do AOTM z prośbą o jego wykorzystanie w trakcie prowadzonej oceny leków zawierających substancje czynne: pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib. Jednocześnie MZ zwróciło się z prośbą o:

- jednoczesną ocenę wyżej wymienionych leków
- dokonanie oceny oraz wydanie odrębnych rekomendacji dla wszystkich ocenianych produktów leczniczych terapii niedrobnokomórkowego raka płuca: m.in. pemetreksed w I linii leczenia, w II linii leczenia oraz w leczeniu podtrzymującym
- dokonanie oceny z rozważeniem przeniesienia tych substancji czynnych z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego;

- zawarcie w stanowisku Rady Konsultacyjnej i rekomendacji Prezesa AOTM, poza oceną określonej technologii lekowej w określonym wskazaniu, odniesienia do konkretnych zapisów programu (kryteria włączenia, wyłączenia, dawkowanie) jako rekomendowanych bądź nie – dotyczy substancji czynnych proponowanych do umieszczenia w programie w I i II linii leczenia.

W tym samym piśmie MZ odniosło się do zapisów w/w stanowiska Rady Konsultacyjnej (*patrz tabela str. 22-23 niniejszego raportu*) podkreślając, iż „Minister Zdrowia nie podziela tej opinii i uważa że realizacja zaleceń Rady w tym zakresie jest w chwili obecnej niemożliwa. (...) Łączenie oceny technologii w różnych wskazaniach może przyczynić się do nadmiernego przedłużenia procesu wydawania rekomendacji Prezesa AOTM oraz wpłynąć niekorzystnie na dostępność pacjentów do określonej terapii.”

Pierwotny termin wydania rekomendacji to koniec kwietnia 2011 roku (pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 24 listopada 2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-355/GB/10). Ostateczny termin wydania rekomendacji został określony w piśmie [redacted] z dnia 16 marca 2011 r. znak: MZ-PLE-460-8365-398/GB/11. Pierwotnie wskazany termin został przesunięty „do dnia 15 czerwca 2011 roku”.

Źródło: AW-8

2.3.2. Komparatory

Standardem w I linii terapii zaawansowanego NDRP są **schematy 2-lekowe** oparte na **pochodnych platyny** tj. zawierające cisplatynę (ewentualnie karboplatynę - u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny) oraz **lek cytostatyczny trzeciej generacji** taki jak: winorelbina, gemcytabina, docetaksel lub paklitaksel. Spośród aktualnie stosowanych terapii jedynie w przypadku pemetreksedu wskazanie odnosi się do konkretnego podtypu histologicznego NDRP (od 2008 r. NDRP niepłaskonabłonkowy).

Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród 3 ekspertów klinicznych [AE, Tab. 86] w polskiej praktyce w I linii leczenia NDRP stosuje się następujące schematy: Docetaksel w monoterapii, Cisplatyna+gemcytabina, Cisplatyna+docetaksel, Cisplatyna+winorelbina, Cisplatyna+pemetreksed, Karboplatyna+gemcytabina, Cisplatyna+etopozyd, Karboplatyna+paklitaksel.

Tab. Pemetreksed i jego komparatory

Substancje czynne stosowane w I linii leczenia NDRP			Komparatory wg podmiotu odpowiedzialnego	Stanowisko eksperckie				Rekomendacje NDRP	Rejestracja - rak płuca	
Klasyfikacja ATC	Mechanizm działania	Substancja czynna		A	B	C	D		NDRP	uwagi
Taksoidy	Inhibitory mitozy	Taksoidy ogółem		x		x				
		docetaksel	x	x		x	x	x	I linia	
		paklitaksel		x		x	x	x	x	w połączeniu z CISP
Alkaloidy <i>Vinca</i> i ich analogi		winorelbina	x	xxxx	xx	xxxx	xxx	x	x	I linia, monoterapia lub terapia skojarzona
		windezyna								
		winblastyna		x	x		x			
Analogi pirymidyn	Antymetaboli	gemcytabina	x	xxxx		xxxx	xxx	x	x	-
		pemetreksed		x		x	xx	x	x	I linia, histologia niepłaskonabłonkowa
Analogi kwasu foliowego	Lek alkilujący	ifosfamid						x	monoterapia lub terapia skojarzona	
Pochodne podofilotoksyny		Inhibitory topoizomerazy	etopozyd		xx	x		x	x	DRP
	Inne							x		
Antybiotyki cytotoksyczne	inhibitor replikacji DNA	mitomycyna								
		ogółem								
Terapie celowane: Inhibitory kinazy białkowej		gefitynib		xx		xx	x		x	
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)					x					

A - interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję; B - najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; C - najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; D

- interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu; „x” – dana interwencja została wskazana jako komparator przez 1 eksperta;

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

„Chemioterapia z udziałem pochodnych platyny oraz jednego z wymienionych leków: gemcytabina; winorelbina; winblastyna; etopozyd.”

„Chemioterapia z udziałem pochodnych cisplatyny lub karboplatyny oraz jednego z wymienionych leków: gemcytabina; winorelbina; pemetreksed, gefitynib u chorych z mutacją aktywującą EGFR”

„Inne schematy chemioterapii: skojarzenie cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem, gemcytabiną, winorelbina lub lekiem taksoidowym.”

“Dwulekowe schematy z udziałem cisplatyny i lekiem III generacji. Najczęściej stosowane winorelbina i gemcytabina, rzadko natomiast paklitaksel i docetaksel. U chorych z rozpoznaniem niepłaskonablonkowym rakiem głównie gruczolakiem stosuje się również schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed. Gefitynib (Iressa), u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR”

Źródło: AW-11- AW-14

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

„Chemioterapia z udziałem pochodnych platyny oraz jednego z wymienionych leków: gemcytabina; winorelbina; winblastyna; etopozyd.”

„Chemioterapia z udziałem pochodnych cisplatyny lub karboplatyny oraz jednego z wymienionych leków: gemcytabina; winorelbina; gefitynib u chorych z mutacją aktywującą EGFR”

„Inne schematy chemioterapii: skojarzenie cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem, gemcytabiną, winorelbina lub lekiem taksoidowym.”

„Zgodnie z pkt 4” (patrz pkt 2.3.2.1 niniejszego raportu)

Źródło: AW-11- AW-14

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

„Cisplatyna i winblastyna lub etopozyd”

„Cisplatyna plus winorelbina.”

„Leczenie wyłącznie objawowe.”

„Cisplatyna + winorelbina”

Źródło: AW-11- AW-14

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

„Cisplatyna i gemcytabina lub winorelbina”

„Cisplatyna plus gemcytabina lub winorelbina. Gefitynib u chorych z mutacją aktywującą EGFR.”

„Skuteczność poszczególnych schematów chemioterapii zawierających cisplatynę i jeden z leków cytotoksycznych III generacji (gemcytabina, pemetreksed, winorelbina, lek taksoidowy) jest podobna.”

„Zgodnie z pkt 4” (patrz pkt 2.3.2.1 niniejszego raportu)

Źródło: AW-11- AW-14

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

„Chemioterapia z udziałem pochodnych platyny oraz jednego z wymienionych leków: gemcytabina; winorelbina; pemetreksed; winblastyna; etopozyd.”

„Chemioterapia z udziałem pochodnych platyny oraz jednego z wymienionych leków: gemcytabina; winorelbina; pemetreksed; gefitynib u chorych z mutacją aktywującą EGFR”

„Z uwagi na podobną skuteczność nie ma jednego rekomendowanego schematu chemioterapii – wszystkie wymienione mają podobną wartość (vide załącznik).”

“Dwulekowe schematy z udziałem cisplatyny i lekiem III generacji. Najczęściej stosowane winorelbina, gemcytabina rzadko natomiast paklitaksel i docetaksel. – Rekomendacje: uaktualnione zalecenia dotyczące

systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej .J Jassem i wsp. .Nowotwory 2010;60:258-270”

Źródło: AW-11- AW-14

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

Rada Konsultacyjna AOTM i Prezes AOTM wydali dotychczas 3 stanowiska/uchwały oraz rekomendacje dotyczące finansowania technologii lekowych w leczeniu raka płuca.

Tab. Stanowiska/Uchwały Rady Konsultacyjnej i rekomendacje Prezesa AOTM.

Stanowisko/Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść z uzasadnieniem	Rekomendacja Prezesa AOTM	Treść z uzasadnieniem
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione</p>	<p>Rekomendacja nr 43/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji, w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego dotyczącego chemioterapii niestandardowej)</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem RK, która opierając się na dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny analizach farmakoekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego z paklitakselem i karboplatyną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego NDRP, typ adenocarcinoma, i raporcie zawierającym ocenę tych analiz, uznała za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenia raka o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), przychyliła się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzona zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed</p>	<p>Rekomendacja nr 31/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 września 2010r. w sprawie świadczenia</p>	<p>(...) Podtrzymując opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej oraz uwagi członków Rady Konsultacyjnej, słuszne wydaje się finansowanie ze środków publicznych omówionej terapii w ramach</p>

<p>albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”¹</p>	<p>(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 rzutu leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka opłucnej).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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.</p>	<p>gwarantowanego „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)” Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), do realizacji w ramach programu zdrowotnego.</p>	<p>programu zdrowotnego. Umożliwi to skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia oraz zwiększy racjonalizację terapii.</p>
<p>Uchwała nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu NDRP w stadium III/IV po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie preparatu Tarceva®</p> <p>Uzasadnienie</p> <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. 	<p>-</p>	<p>-</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

¹ Technologia lekowa „pemetreksed (Alimta®) w leczeniu I i II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca” stanowiła przedmiot obrad RK w dniu **6 lipca 2009 r.** Podczas posiedzenia RK w dniu 6 lipca 2009 r. członkowie Rady nie podjęli decyzji w sprawie finansowania ocenianej technologii medycznej z uwagi na niejasno sformułowany problem decyzyjny, brak projektu programu zdrowotnego oraz dostarczenie przez podmiot odpowiedzialny materiałów odnoszących się jedynie do finansowania pemetreksedu w ramach katalogu chemioterapii.

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów w sprawie zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (opis projektu zgodnie z załącznikiem AW-9):

W przekazanych stanowiskach eksperci [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] **nie przekazali opinii** na temat projektu terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” oraz **nie przedstawili swoich zastrzeżeń** do zapisów w/w programu [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] przekazał uwagi odnoszące się do:

- **Pktu 3 programu - Schemat podawania leku**

„Pkt 3.2.3. Badania obrazowe wykonywane celem oceny powinny opierać się wyłącznie na badania KT klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub KT jamy brzusznej z wykluczeniem oceny na podstawie zdjęcia RTG (istnieje ryzyko mało precyzyjnej oceny) i USG – wymóg oceny wyników leczenia według kryteriów skali RECIST.”

- **Pktu 5 programu - Kryteria wyłączenia udziału w programie,**

„Pkt 5.1 Progresja choroby powinna zostać potwierdzona w badaniu obrazowym wyłącznie na podstawie porównawczego badania KT klatki piersiowej z nadbrzuszem i/lub KT jamy brzusznej – precyzyjna ocena radiologiczna oraz wymóg oceny wyników leczenia według kryteriów skali RECIST.”

- **Załącznika nr 1 do projektu - lista i harmonogram badań wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu chorych uczestniczących w programie.**

„Badania obrazowe powinny opierać się wyłącznie na badaniu KT klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub KT jamy brzusznej z wykluczeniem konwencjonalnej rentgenografii (RTG) klatki piersiowej (istnieje ryzyko mało precyzyjnej oceny) i USG – wymóg oceny wyników leczenia według kryteriów skali RECIST.”

Tab. Kryteria oceny odpowiedzi guza na leczenie wg zaleceń World Health Organization (WHO), Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) i Southwest Oncology Group (SOG) (przypis analityka)

Stopień odpowiedzi na leczenie	WHO	RECIST	SOG
Całkowita odpowiedź (CR)	brak oznak wszystkich znanych ognisk w badaniu diagnostycznym		
Częściowa odpowiedź (PR)	zmniejszenie rozmiaru guza liczone, jako iloczyn dwóch największych prostopadłych wymiarów o co najmniej:		
	50%	30%	50%
Stabilizacja choroby (SD)	wykluczenie CR i PR oraz PD		
Progresja choroby (PD)	pojawienie się zmiany nowej albo zwiększenie rozmiaru guza, co najmniej jednej zmiany bez udokumentowanej wcześniej CR, PR lub SD o co najmniej:		
	25%	20%	50%

Źródło: <http://bjr.birjournals.org/cgi/reprint/81/966/444>

Ponadto zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] „Powyższy terapeutyczny program zdrowotny jest oczekiwany przez środowisko onkologiczne od wielu lat. W znaczący sposób ułatwi on dostępność do powyższych procedur chorym, którzy mogą odnieść największą korzyść terapeutyczną.”

Źródło: AW-11- AW-14, AW-9

3.2. Opinia Prezesa NFZ



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: AW-9, AW-10

3.3. Uwagi analityków

- Program uwzględnia wyłącznie zastosowanie pemetreksedu w schemacie z cisplatiną. Tymczasem zgodnie z rekomendacjami (np. NCCN 2011, PUO 2009) użycie karboplatyny w skojarzeniu z lekami III generacji stosowanymi w I linii NDRP można rozważać u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.
- Do programu włączeni mogą zostać wyłącznie pacjenci z PS 0-1, tymczasem wytyczne np. Polskiej Grupy Ekspertów wskazują na możliwość zastosowania monoterapii u wybranych pacjentów z PS 2.
- Zgodnie z zapisem programu (pkt 3.2.4. Ocena odpowiedzi; 4. Monitorowanie programu) konieczne jest uruchomienie rejestru raka płuca tzw. SMPT – Niedrobnokomórkowy Rak Płuca, udostępnionego za pomocą aplikacji internetowej przez oddziały wojewódzkie NFZ. Jest to punkt programu, za który odpowiedzialny będzie NFZ. W przesłanej opinii programu (NFZ/CF/DGL/2011/073/0120/W/11852/MJ z 26 kwietnia 2011 r.) brak jest odniesienia się Funduszu do tej kwestii.
- Program zakłada wyłączenie pewnych substancji z katalogu chemioterapii i włączenie ich do finansowania w ramach programu zdrowotnego. Są to dwa odrębnie kontraktowane przez NFZ zakresy świadczeń, które mają odrębne umowy z płatnikiem. Ze względu na znaczne kwoty wskazywane w analizach wpływu na budżet przeznaczane na leczenie pacjentów z NDRP może istnieć konieczność przesunięć finansowych w ramach budżetów przeznaczanych przez NFZ na kontraktowanie tych świadczeń. **Może to również spowodować to ograniczenie dostępności pacjentów do leczenia w ramach programów zdrowotnych.** W przesłanej opinii programu (NFZ/CF/DGL/2011/073/0120/W/11852/MJ z 26 kwietnia 2011 r.) brak jest odniesienia się Funduszu do tej kwestii.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. Wykaz odnalezionych rekomendacji dla stosowania pemetreksedu w I linii leczenia NDRP.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
Rekomendacje kliniczne				
Polska	Grupa ekspertów	2010	Pozytywna	-
	PUO	2009	Pozytywna	-
Europa	ESMO	2010	Pozytywna	-
Francja	Prescrire	2008	„nic nowego”	-
Hiszpania	SAS	2009	pozytywna z ograniczeniami	Rak wielkokomórkowy lub gruczolakorak
Holandia	CVZ	2009	Pozytywna	-
Wielka Brytania	NICE	2009	pozytywna z ograniczeniami	Rak wielkokomórkowy lub gruczolakorak
Włochy	UVEF	2010	Pozytywna	-
USA	ASCO	2010	Pozytywna	-
	NCCN	2010	Pozytywna	-
	NCI	2011	Pozytywna	-
Rekomendacje finansowe				
Francja	HAS	2008	pozytywna	-
Szkocja	SMC	2010	pozytywna z ograniczeniami	Rak wielkokomórkowy lub gruczolakorak
Australia	PBAC	2009	negatywna	-
	WADEP	2009	pozytywna z ograniczeniami	Konieczność określenia podtypu histolog.
Nowa Zelandia	PTAC	2008	pozytywna z ograniczeniami	Rak wielkokomórkowy lub gruczolakorak

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska, Polska Grupa Ekspertów – 2010

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP powinna być stosowana u chorych spełniających następujące warunki:

- stopień zaawansowania IV lub IIIB, nie kwalifikujący się do paliatywnej radioterapii;
- stopień sprawności 0 lub 1 wg klasyfikacji WHO oraz u **wybranych chorych stopień 2;**

- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie;
- niewielki ubytek lub prawidłowa masa ciała;
- nieobecność współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie zaplanowanego leczenia.

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

Źródło: http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/plik_s_258_Jassem.pdf

Polska - Polska Unia Onkologii (PUO) – 2009

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe pod warunkiem spełnienia wszystkich następujących warunków:

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

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

Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: **etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed**. Użycie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.

Decyzja o wyborze schematu chemioterapii nie zależy od czynników demograficzno–klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów, histologiczny typ nowotworu) z wyjątkiem pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną, który jest bardziej skuteczny u chorych z NDRP o histologii innej niż z przewagą płaskonabłonkowego raka. Liczbę cykli paliatywnej chemioterapii wyznaczają jej skuteczność i tolerancja, co uzasadnia ściśle monitorowanie obu elementów. Z tego powodu badanie kontrolne oceniające efekt leczenia powinno być wykonane nie później niż po podaniu drugiego cyklu chemioterapii. W większości przypadków leczenie powinno być ograniczone do 3–4 cykli. Monoterapia może być uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny oraz u chorych w podeszłym wieku i w stanie obniżonej sprawności (stopień 2. według skali Zubroda–WHO).

Zalecenia dotyczące **leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIB** nie obejmują pemetreksedu.

Źródło: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

European Society for Medicines in Oncology (ESMO) – 2010

W leczeniu I linii NDRP w stadium IV, u pacjentów w dobrym stanie ogólnym schematy chemioterapii oparte o pochodne platyny przedłużają całkowite przeżycie, poprawiają jakość życia oraz kontrolę symptomów [IA]. Rekomendowane produkty lecznicze 3 generacji to: winorelbina, taksany, irynotekan, gemcytabina i pemetreksed. U pacjentów z aktywującą mutacją EGFR w egzonie 19/21 opcją terapeutyczną są również ITK (erlotynib, gefitynib). W przypadku NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej pemetreksed jest opcją preferowaną w odniesieniu do gemcytabiny [IIB]. U pacjentów starszych oraz z PS2 preferowana jest monoterapia (ze względu na skuteczność podobną do młodszej populacji zastosowanie schematu z pochodną platyny możliwe u wybranych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, jednakże wiąże się ze zwiększoną toksycznością [IIB]). U pacjentów z PS 3-4 stosuje się BSC [IIB]. Schematy zawierające wyłącznie leki III generacji stanowią opcję przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny (wykazano niższy odsetek odpowiedzi i podobne przeżycie [IA]).

Źródło: <http://www.esmo.org/research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3341>

Francja - Prescrire - 2009

Rekomendację sygnowano jako „**nic nowego**”, gdyż nie wykazano przewagi schematów cisplatyny i pemetreksedu lub gemcytabiny, pomimo różnic w tolerancji leczenia. Według rekomendacji analiza subpopulacji pacjentów sugeruje, że pemetreksed jest mniej efektywny u pacjentów z płaskonabłonkowym typem nowotworu, podczas gdy nie wykazano wyraźnych korzyści dla pacjentów o innym typie histologicznym nowotworu. Pemetreksed skojarzony z cisplatyną powodował mniej poważnych hematologicznych działań niepożądanych, ale więcej zaburzeń nerek, włączając ostrą niewydolność nerek. Inne rzadkie, ale poważne działania niepożądane powinny być lepiej udokumentowane.

Źródło: <http://english.prescrire.org>

Hiszpania - Servicio Andaluz de Salud (SAS) - 2009

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

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

Źródło: <http://www.safh.org/imagenes/interes/Pemetrexed%20borrador2%20P%DABLICO.pdf>

Holandia - College voor zorgverzekering (CVZ), Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) 2009

CVZ/CFH podkreśla wartość terapeutyczną schematu pemetreksed + cisplatyna w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa i zaleca uwzględnienie go w ramach polityki lekowej dotyczącej drogich leków szpitalnych. Leczenie może również obejmować cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, docetakselem lub winorelbiną. U pacjentów z NDRP o histologii płaskonabłonkowej zaleca się schematy DOC/CISP, GEM/CISP i VNB/CISP, a w przypadku braku możliwości zastosowania cisplatyny - karboplatynę z paklitakselem.

Biorąc pod uwagę różnice pomiędzy grupami pacjentów z różnych badań i brak wyników bezpośrednich porównań w szczególnych grupach pacjentów, jest umiarkowanie pewne, czy schemat PEM/CISP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP jest skuteczny i / lub efektywny w odniesieniu do schematów GEM/CISP, DOC/CISP, VNB/CISP, PAX/CBP.

Źródło: http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2009/cfh0906+pemetrexed+alimta.pdf

Wielka Brytania - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009/2010

NICE rekomenduje terapię pemetreksedem (Alimta®) w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami **wyłącznie** w przypadku histologicznie potwierdzonego rozpoznania: **gruczolakoraka i raka wielkokomórkowego**. NICE podkreśla, iż schemat PEM/CISP nie jest bardziej efektywny od GEM/CISP u pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym lub o nieokreślonej histologii.

Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12243/45501/45501.pdf>

Włochy - L'Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco (UVEF), Commissione Tecnica Regionale (CTR) - 2010

UVEF rekomenduje pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną w I linii NDRP o typie niepłaskonabłonkowym przy ograniczeniu leczenia do 4 cykli.

Źródło: <http://farmaci.uvef.it/uploads/decisioniPtorv/PEMETREXED%2022.02.2010.pdf>

USA - American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 2010

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

Źródło: <http://www.asco.org>

USA - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011

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

Źródło: <http://www.nccn.org>

USA - National Cancer Institute (NCI) 2011

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

Źródło: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/patient>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**Francja - Haute Autorite de Sante (HAS) 2008**

HAS rekomenduje finansowanie w ramach lecznictwa szpitalnego Alimty w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP o typie innym niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowy. Jest to rozszerzenie wskazania w stosunku do rekomendacji z 2005, która dotyczyła tylko II linii leczenia NDRP i leczenia międzybłoniaka opłucnej, oparte o wyniki badania H3E-MC-JMDB (Scagliotti 2008). Alimta w skojarzeniu z cisplatyną nie jest gorsza od schematu GEM/CISP.

Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese_davis_alimta_-_ct-5800.pdf

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/alimta_-_ct-5800.pdf

Szkocja - Scottish Medicines Consortium (SMC) – 2010

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

W 2009 r. rekomendacja SMC była negatywna ze względu na nieprzedstawienie przez producenta wystarczająco silnego uzasadnienia ekonomicznego.

Źródło:

http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=pemetreksed&Submit=Search

Australia - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2010

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

PBAC wskazuje na:

- kliniczną potrzebę nowej terapii w leczeniu NDRP oraz zmniejszoną toksyczność pemetreksedu w porównaniu do gemcytabiny, co ma znaczenie w przypadku braku wyraźnej poprawy pod względem całkowitego przeżycia,

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

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

Źródło:

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6BFF562816A22D1CCA25775E0081DC54/\\$File/PEMETREXED%20DISODIUM%20Mar%202010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6BFF562816A22D1CCA25775E0081DC54/$File/PEMETREXED%20DISODIUM%20Mar%202010.pdf)

Australia – Western Australian Therapeutic Advisory Group (WATAG) 2009

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

Źródło: http://www.watag.org.au/watag/docs/2008-2009_WATAG_Annual_Report.pdf

Nowa Zelandia - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2008

PTAC rekomenduje finansowanie pemetreksedu (Alimta®) w leczeniu I linii NDRP: **raka wielkokomórkowego** lub **gruczolakoraka** pod warunkiem, że będzie to opcja porównywalna kosztowo z innymi opcjami terapeutycznymi, w tym z winorelbina, paklitakselem, gemcytabiną.

Źródło: <http://www.pharmac.govt.nz/2008/10/08/2008-07%20PTAC%20Minutes.pdf>

5. Finansowanie ze środków publicznych

Tab. Koszty substancji czynnych stosowanych w leczeniu NDRP finansowanych w ramach KCh

Kod procedury	Nazwa procedury	ICD -10: C34	Wycena punktowa / 1 mg	Koszt NFZ / 1 mg [PLN]	Max. dzienna dawka wg KK ^a	Dawkowanie wg ChPL ^b	Dawkowanie – wytyczne [7] ^b	Koszt w 21-dniowym cyklu leczenia [PLN] ^{cd}	
								substancji	podania
5.08.03.0000370	Docetaxelum inj	x	3,9864	39,864	100 mg/m ²	75 mg/m ² , 1 dzień/cykl		5 351,74	459
5.08.03.0000404	Paclitaxelum inj	x	0,1761	1,761	220 mg/m ²	175 mg/m ² , 1 dzień/cykl	200 mg/m ² , 1 dzień/cykl	640,44	459
5.08.03.0000379	Gemcitabinum inj	x	0,0724	0,720	1250 mg/m ²	1250 mg/m ² , 2 dni/cykl		3 222	918
5.08.03.0000425	Vinorelbiniunum inj	x	0,8133	8,133	30 mg/m ²	30 mg/m ² ; 2 dni/cykl		873,48	918
5.08.03.0000433	Vinorelbiniunum p.o	x	1,0648	10,648	80 mg/m ²	bd	nd	nd	nd
5.08.03.0000422	Vinblastinum inj		0,5473	5,473	18,5 mg/m ²	bd	nd	nd	nd
5.08.03.0000407	Pemetreksed inj	x	1,1594	11,594	500 mg/m ²	500 mg/m ² , 1 dzień/cykl		10 376,6	459
5.08.03.0000442	Erlotinib p.o.	x	0,1915	1,915	150 mg	150 mg / dobę	nd	nd	nd
5.08.03.0000374	Etoposidum inj	x	0,017	0,17	200 mg/m ²	120 mg/m ² ; 5 dni/cykl	120 mg/m ² , 3 dni/cykl	1 234	1377
5.08.03.0000437	Etoposidum p.o.	x	0,0119	0,119	240 mg/m ²	bd		nd	nd

Kod procedury	Nazwa procedury	ICD -10: C34	Wycena punktowa / 1 mg	Koszt NFZ / 1 mg [PLN]	Max. dzienna dawka wg KK ^a	Dawkowanie wg ChPL ^b	Dawkowanie – wytyczne [7] ^b	Koszt w 21-dniowym cyklu leczenia [PLN] ^{cd}	
								substancji	podania
5.08.03.0000398	Mitomycynin inj		0,6885	6,885	40 mg/m ²	bd	nd	nd	nd
5.08.03.0000383	Ifosfamidum inj	x	0,0033	0,033	8000 mg/m ²	bd	nd	nd	nd
5.08.03.0000361	Cisplatinum inj	x	0,0991	0,990	120 mg/m ²	100 mg/m ² , 1 dzień/cykl	nd	nd	nd
5.08.03.0000356	Carboplatinum inj	x	0,0513	0,513	800 mg/m ²	bd	AUC 6, 1 dzień/cykl	nd	nd

^a dawka zalecana przez Konsultantów Krajowych zgodnie z załącznikiem 1f do zarządzenia nr 66/2009/DGL Prezesa NFZ (Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii); ^b w sytuacji, gdy dawka leku nie jest dokładnie ustalona, a znany jest tylko zakres w jakim powinna się mieścić, przyjmowano wartość większą spośród określanych przez ChPL/[AW-24]; ^c oszacowanie własne analityka dla leków i.v. zalecanych przez PUO w leczeniu I linii NDRP stadium III-IV [AW-24]; ^d oszacowanie własne analityka przy założeniu powierzchni ciała pacjenta równej 1,79 m² (zgodnie z AE i BIA podmiotu odpowiedzialnego) oraz dawkowania wg ChPL i Zaleceń (w przypadku rozbieżności oszacowanie dla wyższej dawki).

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. ze zmianami) 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: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>

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

Według informacji otrzymanych od producenta pemetreksed (Alimta®) w analizowanym wskazaniu jest finansowany ze środków publicznych w następujących krajach Europy: Wielka Brytania, Niemcy, Hiszpania, Francja, Szwecja, Belgia, Dania, Austria, Finlandia, Norwegia, Szwajcaria, Dania, Grecja, Rumunia, Słowacja, Bułgaria, Kreta.

Źródło: AW-4

Zgodnie z odnalezionymi przez analityka informacjami produkt leczniczy Alimta® jest refundowany w następujących krajach: Czechy, Grecja, Francja, Słowacja, Szwajcaria, Włochy, Australia, natomiast nie odnaleziono informacji potwierdzających finansowanie ze środków publicznych w Nowej Zelandii.

Źródło:

[http://www.sukl.eu/modules/medication/search.php?data\[search_for\]=Alimta&data\[code\]=&data\[atc_group\]=&data\[material\]=pemetreksed&data\[path\]=&data\[reg\]=&data\[radi\]=none&data\[rc\]=&data\[with_adv\]=0&search=Search&data\[listing\]=20](http://www.sukl.eu/modules/medication/search.php?data[search_for]=Alimta&data[code]=&data[atc_group]=&data[material]=pemetreksed&data[path]=&data[reg]=&data[radi]=none&data[rc]=&data[with_adv]=0&search=Search&data[listing]=20)

<http://www.eof.gr/web/guest/search>

http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI

http://www.sukl.sk/sk/pomocne-stranky/detail-lieku?lie_id=41437

<http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>

http://www.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp

<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9131N-9130M>

<http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/01/Schedule.pdf> (stan na dzień 05.2011 r.).

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tab. Metodyka analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Data wyszukiwania	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Liczba pacjentów	Liczba i charakterystyka włączonych badań
2011 (Centrum HTA)	ocena efektów klinicznych stosowania preparatu Alimta® (pemetreksed) w skojarzeniu z cisplatyną, w porównaniu do wybranych komparatorów w leczeniu I linii pacjentów z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.	11.03.2011	populacja: pacjenci z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa leczeni I linią chemioterapii; interwencja: PEM/CISP, komparatory: VNB/CISP, GEM/CISP, DOC/CISP; punkty końcowe: OS, PFS, RR, DR, ADR rodzaj badań: RCT i nRCT (analiza bezpieczeństwa)	PEM/CISP vs. GEM/CISP: 1725 GEM/CISP vs VNB/CISP: 408	PEM/CISP vs. GEM/CISP: 1 RCT - (porównanie bezpośrednie) PEM/CISP vs. VNB/CISP: 2 RCT (porównanie pośrednie)

OS – całkowite przeżycie, PFS – przeżycie wolne od progresji; RR - odpowiedź na leczenie; DR – czas trwania odpowiedzi, ADR – działania niepożądane

Analizowaną populację, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej pemetreksed (Alimta®) w skojarzeniu z cisplatyną, stanowili chorzy z **NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**, leczeni chemioterapią I linii.

Wyboru interwencji alternatywnej dokonano oparciu o przegląd wytycznych klinicznych, analizie wskazań rejestracyjnych, badania rynkowego przeprowadzonego wśród 73 polskich onkologów i 20 pulmonologów w ramach międzynarodowego projektu wykonanego przez firmę GfK Polonia (Instytut Badania Rynku i Opinii Publicznej) w 2008 roku na zlecenie Eli Lilly Polska Sp. z o.o. oraz badania kwestionariuszowego Centrum HTA wśród 6 ekspertów z dziedziny onkologii klinicznej.

Przeprowadzono **przegląd systematyczny medycznych baz danych**. Odnalezione opracowania wtórne ze względu na przedstawiony zakres analizy czy czas obejmujący wyszukiwanie nie spełniały założeń oraz potrzeb oceny klinicznej stosowania preparatu Alimta® w skojarzeniu z cisplatyną względem wybranych komparatorów. Przyjęto **progową wartość wiarygodności badania klinicznego**, które może być włączone do analizy, wynoszącą ≥ 2 punkty w skali Jadad.

Do przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- RCT III fazy dla porównań: PEM/CISP vs GEM/CISP (1RCT opisane w 6 publikacjach i 2 abstraktach), GEM/CISP vs VNB/CISP (1 RCT),
- RCT II fazy, w tym: bez grupy kontrolnej (4 RCT), dla porównania PEM vs PEM/GEM (1 RCT),
- 8 referencji dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa pemetreksedu.

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie (PEM/CISP vs GEM/CISP) oraz **pośrednie** (PEM/CISP vs VNB/CISP) **metodą Buchera** z wykorzystaniem wspólnego komparatora (schemat GEM/CISP). Z porównania pośredniego wykluczone zostały badania, w których: zastosowano inne dawki leków w grupach kontrolnych (cisplatyna w dawce 80 lub 100 mg/m², gemcytabina w dawce 1000, 1200 lub 1400 mg/m²), u większości pacjentów w badaniu histologia raka płuc była w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, badanie przeprowadzono na populacji azjatyckiej.

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

Definicje punktów końcowych:

Czas przeżycia całkowitego (czas od randomizacji pacjenta do momentu wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny),

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (czas od randomizacji pacjenta do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny),

Ryzyko zgonu w czasie 12 i 24-miesięcy (oszacowanie producenta na podstawie danych referencyjnych z badania: przeżycia 1-rocznego i 2-letniego; odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie 12 i 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia),

Ryzyko braku odpowiedzi na leczenie (oszacowanie producenta² na podstawie danych referencyjnych z badania: odpowiedź na leczenie; odsetek pacjentów, u których **nie wystąpiła** odpowiedź na leczenie ogółem definiowana jako wystąpienie całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST),

Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (odsetek zgonów bez względu na przyczynę, które miały miejsce w trakcie badania)

Czas przeżycia całkowitego bez działań niepożądanych stopnia 3/4 (czas od randomizacji pacjenta do momentu wystąpienia któregokolwiek działania niepożądanego stopnia 3/4 lub zgonu jakiegokolwiek przyczyny),

Czas przeżycia całkowitego bez wybranych, klinicznie istotnych działań niepożądanych stopnia 3/4 (czas od randomizacji pacjenta do momentu wystąpienia zgonu jakiegokolwiek przyczyny lub jednego z wybranych działań niepożądanych stopnia 3/4 - neutropenii trwającej >5 dni, gorączki neutropenicznej, udokumentowanej infekcji związanej z neutropenią, anemii, trombocytopenii, zmęczenia, nudności, wymiotów, biegunki, zapalenia jamy ustnej i zaburzeń neuroczuciowych),

Czas przeżycia bez działań niepożądanych stopnia 4 (czas od randomizacji pacjenta do momentu wystąpienia któregokolwiek działania niepożądanego stopnia 4 lub zgonu jakiegokolwiek przyczyny),

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: odpowiedzi całkowitej lub częściowej do momentu wystąpienia progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny).

Źródło: AW-2, [14], http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3451_0.pdf

² W badaniu odpowiedź na leczenie oszacowano dla populacji pacjentów „tumor-response qualified (TRQ)” – którzy spełniali kryteria włączenia do badania JMBD, otrzymali lek badany, nie otrzymali zabronionej protokołem terapii przeciwnowotworowej przed wyłączeniem z badania, u których wykonano badanie obrazowe na początku badania oraz \geq skan w fazie follow-up (patrz punkt 6.1.2 niniejszego raportu);

Tab. Charakterystyka publikacji włączonych do AEK (wg Tabeli 3-4, 48-49 z AEK producenta i tekstów publikacji).

Autorzy i rok publikacji ^a	Metodyka	Okres obserwacji	Charakterystyka populacji	Interwencja	Kryteria włączenia i wyłączenia	Wyniki dla punktów końcowych										Analiza subpopulacji histolog.	Uwagi		
						OS	1yOS	PFS	TPD	TTF	RR	TR	DR	QL	ADR				
Scagliotti 2008 ^b	RCT III fazy bez zaślepienia, podtyp IIa, ocena w skali Jadad: 2, hipoteza: non-inferiority	Ok. 24 m-ce	Efektywność - ITT PEM/CIS – 862 GEM/CIS – 863 Odpowiedź - TRQ PEM/CIS – 762 GEM/CIS - 755 Bezpieczeństwo – mITT PEM/CIS – 839 GEM/CIS – 830	PEM 500 mg/m ² + CISP 75 mg/m ² (cykl 21 dni) GEM 1250 mg/m ² + CISP 75 mg/m ² (cykl 21 dni); max. 6 cykli (mediana: 5)	Kryteria włączenia: • Brak wcześniejszej chemioterapii, wiek ≥ 18 lat, • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP w stadium IIIB (niekwalifikujący się do terapii leczniczej) lub IV, • ≥1 zmiana mierzalna (1 wymiar) zgodnie z RECIST, • PS wg ECOG 0-1, • Prawidłowa funkcja szpiku, klirens kreatyniny ≥45mL/min. Kryteria wyłączenia: • Neuropatia obwodowa w stopniu ≥1 wg NCICTC, • Przerzuty do mózgu, • Niekontrolowane zatrzymanie płynów w trzeciej przestrzeni, • Brak możliwości przerwania terapii aspiryną lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, • Brak możliwości/chęci przyjmowania B ₁₂ , kwasu foliowego lub kortykosteroidów	x	x	x	x	x	x		x		x	x	Populacja – przewaga podtypu niepłaskonabłonkowego ^c relacja korzyść / ryzyko subpopulacja azjatycka interakcje histologia – wynik leczenia Czynniki prognostyczne		
Scagliotti 2009						x		x			x					x		x	
Scagliotti 2009						x												x	x
Yang 2010						x		x			x							x	x
Scagliotti 2011						x		x										x	x
Syrgos 2010						x													nd
Scagliotti 2002	RCT III fazy bez zaślepienia, podtyp IIa, ocena w skali Jadad: 2, hipoteza: non-inferiority	Ok. 9 m-cy	ITT VNB/CISP – 203 GEM/CISP – 205 PAX/CBP – 204	VNB 25 mg/m ² + CISP 100 mg/m ² (cykl 28 dni) GEM 1250 mg/m ² + CISP 75 mg/m ² (cykl 21 dni) max. 8 cykli (mediana 4,0 i 3,2)	Kryteria włączenia: • NDRP lokalnie zaawansowany (IIIB z wysiękiem w opłucnej lub cechą N3 zajęciem nadobojczykowych węzłów chłonnych), nawrotowy i/lub przerzutowy (IV); diagnoza potwierdzona cytologicznie/histologicznie, rak oceniony klinicznie przez badania obrazowe • ≥1 zmiana mierzalna (1-wymiarowo lub 2-wymiarowo), • Pacjenci niepoddawani wcześniej immuno – lub chemioterapii, • PS 0-2 wg ECOG, spodziewany czas ≥12 tyg., • Prawidłowa funkcja szpiku (WBC >3.5x10 ⁹ /L, PC > 100x10 ⁹ /L, Hb> 10 g/L,hematokryt >30%), wątroby i nerek (kreatynina <1.5x górna granica N) Kryteria wyłączenia: • Objawy infekcji, przerzuty do CNS wymagające podania radioterapii i/lub kortykosteroidów • Ciężkie choroby współwystępujące, inny nowotwór pierwotny (oprócz raka in situ szyjki macicy i raków skóry innych niż czerniak), • Cięża lub karmienie piersią.	x	x		x	x		x	x	x	x	brak	Badanie wykorzystane do porównania pośredniego		

^a Do AEK producenta dodatkowo włączono 2 publikacje w postaci abstraktu; ^b definicja **populacji z NDRP niełaskonabłonkowym** wg Scagliotti 2008: rak gruczołowy + rak wielkokomórkowy, wg Scagliotti 2009 również „inne histologie” – nie kwalifikujące się jednoznacznie jako rak gruczołowy, wielkokomórkowy lub płaskonabłonkowy; ^c podtypy histologiczne PEM/CISP vs GEM/CIS: rak gruczołowy (50,6% vs 47,6%), rak wielkokomórkowy (8,8% vs 8,9%), rak płaskonabłonkowy (28,3% vs 26,5%), NOS (12,3% vs 16,9%); 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; RR (response rate) – odpowiedź na leczenie; TR (time to response) – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; DR (duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; QL (quality of life) – jakość życia;

Tab. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy bezpieczeństwa (wg Tabel z AEK producenta i tekstów publikacji).

Autorzy i rok publikacji	Metodyka	Okres obserwacji	Liczba i charakterystyka populacji	Interwencja	Analiza dla typów histologicznych	Uwagi
Manegold 2000	Nierandomizowane badanie II fazy	do ok. 18 miesięcy	ITT: 36	PEM 500 mg/m ² + CISP 75 mg/m ² (cykl 21 dni)	brak	po 47% NDRP gruczołowego i płaskonabłonkowego
Shepherd 2001		do ok. 15 miesięcy	ITT: 31 (bezpiecz.) PP: 29 (skuteczność)		brak	-
Gridelli 2007	RCT II fazy	do ok. 16 miesięcy; założono 9-miesięczny follow-up	mITT: 87 PEM – 44 PEM/GEM - 43	PEM 500 mg/m ² Sekwencja PEM 500 mg/m ² + GEM 1200mg/m ²	brak	-
Rusthoven 1999	nierandomizowane badanie II fazy	do ok. 16 miesięcy mediana follow-up 7,9 miesiąca (zakres 0,5-15,8 miesiąca)	ITT: 33 (bezpiecz.) PP: 30 (skuteczność)	PEM 500 mg/m ² (dawkę zredukowano po podaniu pierwszym 3 pacjentom 600 mg/m ²)	brak	-
Clarke 2002		do 9 miesięcy (do 12 cykli)	ITT: 59 (bezpiecz.) PP: 57 (skuteczność)	PEM 600 mg/m ²	brak	-

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

Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez podmiot odpowiedzialny **jest zgodna z Wytycznymi** Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych, jednakże zwrócono uwagę na pewne ograniczenia. Część ograniczeń została również zidentyfikowana przez autorów AEK producenta.

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych Pubmed, EmBase, oraz Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*) przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, innych niż włączone do analizy podmiotu odpowiedzialnego. Odnaleziono jedną publikację z badania JMBD (Novello 2010) dotyczącą analizy bezpieczeństwa w podziale na subpopulacje z NDRP płasko- i niepłaskonabłonkowym nieuwzględnioną w analizie producenta.

1) Badanie JMBD

- Założona w badaniu JMBD hipoteza badawcza to *non-inferiority* dla porównania analizowanych interwencji w populacji ogólnej (nowotwór typu płasko- i niepłaskonabłonkowego),
- Przeprowadzono **planowaną analizę dla subpopulacji** z podziałem na histologiczny typ nowotworu. Zgodnie z informacją z [AW-33] podmiot odpowiedzialny wskazuje, iż analiza ta nie została uwzględniona w pierwotnym protokole badania, jednakże protokół uzupełniono w czasie 1 roku od pierwszej prezentacji, co mogło wynikać z rezultatów otrzymanych w populacji pacjentów otrzymujących pemetreksed w II linii leczenia NDRP [Hanna 2004]. Należy zwrócić uwagę na dużą liczbę pacjentów w każdej z analizowanych podgrup, co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników.
- Jakkolwiek cechy populacji włączonej do badania były zrównoważone pomiędzy grupą badaną i kontrolną należy mieć na uwadze, iż odsetek pacjentów rasy żółtej wyniósł 12,1%-13,5%. U pacjentów rasy żółtej wykazano większą skuteczność pemetreksedu (Yang 2010).
- Nie oceniano jakości życia pacjentów.

2) Ograniczenia związane z porównaniem pośrednim są następujące:

- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla poszczególnych, histologicznych podtypów raka niedrobnokomórkowego,

- Należy zwrócić uwagę na różnice dotyczące włączonych badań (Scagliotti 2008, Scagliotti 2002), a mianowicie na czynniki takie jak: okres obserwacji (około 24 miesiące vs. 9 miesięcy), zastosowanie cisplatyny (w 1. lub 2. dniu cyklu chemioterapii), inna liczba cykli chemioterapii w grupie kontrolnej (max. liczba cykli: 6 vs 8, mediana: 5 vs 4), charakterystyka populacji (pacjenci z ogólnym stopniem sprawności ≤ 1 wg klasyfikacji ECOG vs ≤ 2 wg ECOG; w populacji pacjenci po radioterapii vs pacjenci po radioterapii lub zabiegu chirurgicznym), liczebność populacji (N=1725 vs N=408), podanie cisplatyny w większej dawce w ramieniu VNB/CISP, ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST vs WHO, populacja uwzględniona w ocenie odpowiedzi (TRQ vs. pacjenci, którzy otrzymali ≥ 2 cykle chemioterapii), analiza ITT vs mITT w ocenie bezpieczeństwa;
- W analizie zestawiono wartości HR dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu do progresji (TPD), które stanowią odrębne punkty końcowe. Zgodnie z wytycznymi FDA dot. oceny leków onkologicznych [45] PFS obejmuje wszystkie zgony, tymczasem w przypadku TPD – zgony przed progresją są cenzorowane. Odrębność w/w punktów końcowych potwierdza raport z badania JMBD [28].
- Wskazano na brak możliwości porównania niektórych punktów końcowych w tym samym stopniu nasilenia w analizie bezpieczeństwa (neuropatia obwodowa w stopniu 1-3 vs neuropatia czuciowa stopnia 3-4).
- Wynik porównania pośredniego w punkcie końcowym: neuropatia oszacowano z wykorzystaniem wartości OR (oszacowana metodą Peto) dla porównania GEM/CISP vs PEM/CISP oraz RR dla porównania GEM/CISP vs VNB/CISP.
- Nie przedstawiono wyniku porównania dla punktu końcowego: gorączka neutropeniczna. Dane te uzupełniono w oparciu o wersję raportu HTA przekazaną przez producenta w 2010r.
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla porównania PEM/CISP vs DOC/CISP. „Powodem, dla którego odrzucono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego był brak podania typu histologicznego rozpoznania raka płuc. Ponieważ populacja oceniana w niniejszym raporcie jest populacją pacjentów z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, nie można było określić, czy grupa pacjentów włączonych do badania Schiller 2002 jest reprezentatywna i homogeniczna z badaniem Scagliotti 2008”. Dodatkowym „ograniczeniem było (...) zastosowanie innego schematu chemioterapii w grupach kontrolnych – zastosowanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² [Scagliotti 2008] lub 100 mg/m² [Schiller 2002] oraz gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² [Scagliotti 2008] lub 1000 mg/m² [Schiller 2002], dodatkowo gemcytabina podawana była 2-krotnie [Scagliotti 2008] lub 3-krotnie [Schiller 2002] w ciągu każdego cyklu. Jednocześnie długość cykli w obydwu badaniach była różna: 21 [Scagliotti 2008] i 28 dni [Schiller 2002].

3) Inne ograniczenia AEK:

- Należy zwrócić uwagę na sposób oszacowania braku odpowiedzi na leczenie. Przedstawione odsetki pacjentów odnoszą się do populacji TRQ (zgodnie z publikacjami Scagliotti 2008 i CSR), tymczasem w AEK producenta odniesiono je do populacji ITT. Nie uzasadniono przyjętego podejścia. Zgodną z założonym w badaniu JMBD typem analizy liczbę pacjentów oraz obliczone parametry względne przedstawiono dla danych z publikacji Yang 2010.
- Nie podano definicji ocenianych w AEK punktów końcowych, tymczasem część danych uzyskano poprzez przekształcenie punktów końcowych z badania JMBD (przykładowo: przeżycie 1-roczone bez działań niepożądanych 3/4 stopnia vs ryzyko braku przeżycia bez działań niepożądanych 3/4 stopnia).
- Ze względu na „brak schematu interwencji ocenianej w raporcie” z AEK podmiotu odpowiedzialnego wyłączono badanie **Grønberg 2009** porównujące schemat pemetreksed + karboplatyna ze schematem gemcytabina + karboplatyna w populacji pacjentów z NDRP z przewagą podtypu niepłaskonabłonkowego. Należy zauważyć, iż schemat z karboplatyną stanowi alternatywę dla chemioterapii skojarzonej z cisplatiną w niektórych przypadkach [AW-24]. Ponadto w badaniu tym zawarto dane dotyczące jakości życia, nieuwzględnione w RCT JMBD.
- W analizie producenta podano odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie pierwszego roku i dwóch lat od rozpoczęcia leczenia, powołując się na publikację Scagliotti 2008 (przeżycie 1-roczone i 2-letnie). Ponadto odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu dwóch lat od rozpoczęcia leczenia (PEM+CIS: 81,1%, n=699; GEM+CIS: 86%, n=742) jest wyższy niż odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon z jakichkolwiek przyczyn (PEM+CIS: 72,3%, n=623; GEM+CIS: 75,0%, n=647) odnotowany w marcu 2007 roku i przytoczony w publikacji Scagliotti 2008, a także w analizie producenta. Ostatni pacjenci zostali włączeni do badania w grudniu 2005 r., zatem różnica ta prawdopodobnie wynika z tego, że dla

części pacjentów dwuletnie przeżycie określone było później niż podane w publikacji Scagliotti 2008 przeżycie całkowite, o czym nie wspomniano w analizie producenta.

- W badaniu Grønberg 2009 analiza interakcji nie wykazała istotnych związków pomiędzy przeżyciem a typem histologicznym nowotworu. Tymczasem w publikacjach z badania JMBD taki związek wykazano, jednakże uwzględniona w tym badaniu populacja była znacznie większa.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

PEM/CISP vs GEM/CISP – badanie JMBD

Tab. Całkowite przeżycie pacjentów, przeżycie wolne od progresji, czas trwania odpowiedzi na leczenie – pemetreksed/cisplatyna (PEM/CISP) vs gemcytabina/cisplatyna (GEM/CISP) (wg Tabel 5, 9, 13, 21, 23, 38, 40 z AEK i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji	populacja ogólna NDRP N=1725				Typ histologiczny NDRP							
	Mediana [CI 95%] - miesiące		HR [CI 95%]	P	Płaskonabłonkowy N= 473				Niepłaskonabłonkowy N= 1252			
	PEM /CISP ^a	GEM /CISP ^a			Mediana [CI 95%] - miesiące	HR [CI 95%]	P	Mediana [CI 95%] - miesiące	HR [CI 95%]	P	PEM /CISP ^a	GEM /CISP ^a
Całkowite przeżycie (OS)												
Scagliotti 2008	10,3 [9,8;11,2]	10,3 [9,6;10,9]	0,94 [0,84;1,05]	>0,05				0,05	11,8 [10,4;13,2]	10,4 [9,6;11,2]	0,81 [0,70;0,94]	0,005^c
Scagliotti 2009	bd				9,4 [8,4;10,2]	10,8 [9,5;12,1]	1,23 [1,00;1,51]	0,05^c	11,00 [10,1;12,5]	10,1 [9,3;10,9]	0,84 [0,74;0,96]	0,011^c
Yang 2010	10,3 [9,8;11,2]	10,3 [9,6;10,9]	0,94 [0,84;1,05]	>0,05				0,05				0,011
Przeżycie wolne od progresji (PFS)												
Scagliotti 2008	4,8 [4,6;5,3]	5,1 [4,6;5,5]	1,04 [0,94;1,15]	>0,05	4,4 [4,1;4,9]	5,5 [4,6;5,9]		<0,05	5,3 [4,8;5,7]	4,7 [4,4;5,4]	0,90 [0,79;1,02]	>0,05
Scagliotti 2009	bd				4,4	5,5	1,36 [1,12;1,65]	0,002^c	5,26	4,96	0,95 [0,84-1,06]	0,349 ^c
Yang 2010	4,8 [4,6;5,3]	5,1 [4,6;5,5]	1,04 [0,94;1,15]	>0,05	4,4 [4,1;4,9]	5,5 [4,6;5,9]		<0,05				0,349
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD)^b												
Scagliotti 2008	4,5	5,1	bd	ns	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

^a liczba pacjentów w grupie PEM/CISP i GEM/CISP: 862 vs 863 (p.ogólna), 244 vs 229 (płaskonabłonkowy), 618 vs 634 (niepłaskonabłonkowy); ^b w populacji TRQ; ^c wartość p podana w publikacji z badania; bd – brak danych

Tab. Całkowite przeżycie i przeżycie wolne od progresji – pemetreksed/cisplatyna (PEM/CIS) vs gemcytabina/cisplatyna (GEM/CIS) (wg Tabel 29, 30, 32, 33, 35, 36 z AEK i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji	Rodzaj niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca											
	Rak gruczołowy (adenocarcinoma) N=847				Rak wielkokomórkowy N=153				Rak o niesklasyfikowanej histologii ^a N=252			
	Mediana [CI 95%] - miesiące		HR [CI 95%]	P	Mediana [CI 95%] - miesiące		HR [CI 95%]	P	Mediana [CI 95%] - miesiące		HR [CI 95%]	P
	PEM /CIS ^b	GEM /CIS ^b			PEM /CIS ^b	GEM /CIS ^b			PEM /CIS ^b	GEM /CIS ^b		
Przeżycie całkowite (OS)												
Scagliotti 2008, Scagliotti 2009	12,6	10,9	0,84 [0,71;0,99]	0,03^c	10,4	6,7	0,67 [0,48;0,96]	0,027^c	8,6	9,2	1,08 [0,81; 1,45]	0,586 ^c

Przeżycie wolne od progresji (PFS)												
Scagliotti 2009	5,5	5,0	0,90 [0,78;1,03]	0,125 ^c	4,5	4,2	0,89 [0,65;1,24]	0,499 ^c	4,5	5,6	1,28 [0,99; 1,67]	0,064 ^c

^a NOS-NDRP określane jako: NDRP potwierdzony cytologicznie, bez dalszej histologicznej analizy podtypu płaskonabłonkowego [Scagliotti 2008] / diagnoza nie wskazuje jednoznacznie na NDRP gruczolowy, wielkokomórkowy lub z przewagą typu płaskonabłonkowego [Scagliotti 2009]; ^b liczba pacjentów w grupie PEM/CISP i GEM/CISP: 436 vs 411 (gruczolowy), 76 vs 77 (wielkokomórkowy), 106 vs 146 (NOS); ^c wartość p podana w publikacji z badania

W analizie bez podziału na typy histologiczne NDRP nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną a grupą przyjmującą gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną dla punktów końcowych: **całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)**.

Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na typ histologiczny nowotworu wykazała istotną statystycznie różnicę w OS i PFS na niekorzyść pemetreksedu w przypadku nowotworu płaskonabłonkowego oraz **różnicę w OS na korzyść pemetreksedu** w przypadku nowotworu **niepłaskonabłonkowego**, potwierdzoną również przy odrębnej analizie pacjentów z rakiem gruczolowym i pacjentów z rakiem wielkokomórkowym.

Tab. Brak odpowiedzi na leczenie oraz zgon w czasie 12 i 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia – pemetreksed/cisplatyna (PEM/CIS) vs gemcytabina/cisplatyna (GEM/CIS) (wg Tabel 7, 8, 11, 14, 25, 42 z AEK i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji	Populacja ogólna NDRP N=1725					Typ histologiczny NDRP									
	Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%]	p	NNT [95% CI]	Płaskonabłonkowy N= 473				Niepłaskonabłonkowy N= 1252					
						Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%]	p	NNT [95% CI]	Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%]	p	NNT [95% CI]
PEM/CIS ^a	GEM/CIS ^a	PEM/CIS ^a	GEM/CIS ^a	PEM/CIS ^a	GEM/CIS ^a	PEM/CIS ^a	GEM/CIS ^a								
Brak odpowiedzi na leczenie^b															
Scagliotti 2008	69,4	71,8	0,96 [0,91;1,03] ^c	ns	nd	bd				bd					
Scagliotti 2009	bd				nd	76,6	68,6	1,12 [1,00;1,25] ^c	0,05	nd	71,4	77,8	0,92 [0,86;0,98] ^c	< 0,05	16 [9;64]
Yang 2010 ^b	69,4 ^b	71,8 ^b	0,97 [0,91;1,03] ^b	0,31	nd	73,1 ^b	63,3 ^b	1,16 [1,01;1,32] ^b	0,03	11 [6; 124]	68,0 ^b	74,8 ^b	0,91 [0,84; 0,98] ^b	0,01	15 [9; 69]
Zgon w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia															
Scagliotti 2008	56,5	58,1	0,97 [0,89;1,05]	> 0,05	nd	bd				bd					
Zgon w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia															
Scagliotti 2008	81,1	86,0	0,94 [0,90;0,98]	< 0,05	21 [12;72]	bd				bd					
Zgon z jakichkolwiek przyczyn^d															
Scagliotti 2008	72,3	75	0,96 [0,91;1,02]	0,38	nd	bd				bd					

^a liczba pacjentów w grupie PEM/CISP i GEM/CISP: 862 vs 863 (p.ogólna ITT), 244 vs 229 (płaskonabłonkowy), 618 vs 634 (niepłaskonabłonkowy); ^b odpowiedź na leczenie oszacowana dla populacji TRQ: w grupie PEM/CISP i GEM/CISP 762 vs 755 pacjentów (p.ogólna), 550 vs 559 (niepłaskonabłonkowy), 212 vs 196 (płaskonabłonkowy); ^c odpowiedź na leczenie oszacowana dla populacji ITT; ^d danych nie zidentyfikowano w publikacji źródłowej; bd – brak danych

Tab. Brak odpowiedzi na leczenie oraz zgon w czasie 12 i 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia – pemetreksed/cisplatyna (PEM/CIS) vs gemcytabina/cisplatyna (GEM/CIS) (wg Tabeli 31, 34, 37 z AEK producenta i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji	Rodzaj niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca											
	Rak gruczołowy (adenocarcinoma)				Rak wielkokomórkowy				Rak o niesklasyfikowanej histologii			
	Odsetek pacjentów [%]		RR	P	Odsetek pacjentów [%]		RR	P	Odsetek pacjentów [%]		RR	P
	PEM /CIS	GEM /CIS	[CI 95%]		PEM /CIS	GEM /CIS	[CI 95%]		PEM /CIS	GEM /CIS	[CI 95%]	
Brak odpowiedzi na leczenie^a												
Scagliotti 2009	71,1	78,3	0,91 [0,84;0,98]	<0,05	72,4	72,7	0,995 [0,81;1,22]	>0,05	71,7	78,8	0,91 [0,78;1,05]	>0,05

^a liczba pacjentów w grupie PEM/CISP i GEM/CISP: 436 vs 411 (gruczołowy), 76 vs 77 (wielkokomórkowy), 106 vs 146 (NOS);

^b odpowiedź na leczenie oszacowana dla populacji ITT

W analizie bez podziału na typy NDRP zaobserwowano, że ryzyko zgonu w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną było istotnie niższe niż w grupie przyjmującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku zgonu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ani w ryzyku niewystąpienia odpowiedzi na leczenie.

Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na typ histologiczny nowotworu wykazała, iż w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną **ryzyko braku odpowiedzi na leczenie było istotnie niższe** niż w grupie przyjmującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną w przypadku pacjentów z **niepłaskonabłonkowym typem nowotworu**, także w odrębnej analizie pacjentów z rakiem gruczołowym, natomiast istotnie wyższe w przypadku pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym.

PEM/CISP vs VNB/CISP

Tab. Wyniki porównania pośredniego pemetreksed/cisplatyna (PEM/CISP) vs winorelbina/cisplatyna (VNB/CISP) (wg Tabel 50-53 z AEK i tekstów publikacji).

Punkt końcowy		Autorzy, rok publikacji	Populacja ogólna NDRP								
			PEM /CISP	GEM /CISP	VNB /CISP	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie PEM/CISP vs VNB/CISP	
						PEM/CISP vs GEM/CISP		GEM/CISP vs VNB/CISP			
						HR[95%CI]	p	HR[95%CI]	p	HR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite (OS) - miesiące	Mediana [95%CI]	Scagliotti 2008 ^a	10,3 [9,8;11,2]	10,3 [9,6;10,9]	nd	0,94 [0,84; 1,05] ^c	ns	0,87 [0,69; 1,09] ^c	ns	1,03 [0,80;1,33]	ns
		Scagliotti 2002 ^b	nd	9,8 [8,6-11,2]	9,5 [8,3;11,0]						
Przeżycie wolne od progresji (PFS) - miesiące	Mediana [95%CI]	Scagliotti 2008 ^a	4,8 [4,6;5,3]	5,1 [4,6;5,5]	nd	1,04 [0,94; 1,15] ^c	ns	0,95 [0,77; 1,17] ^c	ns	1,04 [0,82; 1,31]	ns
		Scagliotti 2002 ^b	nd	5,3 [4,4;6,3]	4,6 [3,9;5,6]						
Brak odpowiedzi na leczenie	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008 ^a	69,4	71,8	nd	0,96 [0,91; 1,03] ^c	ns	0,98 [0,87; 1,11] ^c	ns	0,98 [0,86; 1,13]	ns
		Scagliotti 2002 ^b	nd	70	70						
Zgon w czasie 12 mies. od rozpoczęcia leczenia	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008 ^a	56,5	58,1	nd	0,97 [0,89; 1,05] ^c	ns	0,99 [0,85; 1,15] ^c	ns	0,99 [0,83; 1,17]	ns
		Scagliotti 2002 ^b	nd	63	63						

^a liczba pacjentów: N=1725, PEM/CISP n=862, GEM/CISP n=863; ^b liczba pacjentów: N=612, VNB/CISP n=203, GEM/CISP n=205; nd – nie dotyczy; ^c oszacowanie dla populacji ITT/mITT; ns – nieistotne statystycznie

Wyniki porównania pośredniego w analizie bez podziału na typy histologiczne NDRP wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej między grupą przyjmującą pemetreksed w skojarzeniu z

cisplatyną a grupą przyjmującą winorelbina w skojarzeniu z cisplatyną dla punktów końcowych: **całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), brak odpowiedzi na leczenie i zgon w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia**. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

6.1.3.2. Inne odnalezione informacje

Pomimo zastosowanego w badaniu schematu pemetreksedu z innym związkiem platyny analityk uznał za uzasadnione przytoczenie wyników **RCT Grønberg 2009** (patrz punkt 6.1.2 niniejszego raportu):

- analiza przeżycia:

Tab. Wyniki badania Grønberg 2009 (porównanie PEM/CBP vs GEM/CBP)

Autorzy, rok publikacji	populacja ogólna N=436				NDRP niepłaskonabłonkowy: gruczolowy i wielkomórkowy N=248			
	Mediana [CI 95%] - miesiące		HR/RR [CI 95%]	p	Mediana [CI 95%] - miesiące		HR / RR [CI 95%]	p
	PEM /CBP ^c	GEM /CBP ^c			PEM /CBP ^c	GEM /CBP ^c		
Przeżycie całkowite (OS)								
Grønberg 2009	7,3 [6,1; 8,6]	7 [5,8; 8,2]	bd	0,63	7,8 [5,4; 10,1]	7,5 [6,0; 9,4]	bd	0,77
Przeżycie 1-roczone								
Grønberg 2009	34 ^a	31 ^a	1,09 [0,83; 1,44] ^b	0,52 ^b	bd	bd	bd	bd

^a odsetek pacjentów [%] / RR; ^b oszacowanie własne analityka w programie Review Manager 5; ^c liczba pacjentów (populacja ogólna): PEM/CBP n= 219, GEM/CBP n=217

Nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem przeżycia całkowitego i przeżycia 1-rocznego.

- ocena jakości życia:

Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i LC13. Nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem jakości życia ogółem (p=0,72) oraz ocenie symptomów choroby – mdłości/wymiotów (p=0,55), zmęczenia (p=0,55) i duszności (p=0,48).

6.1.3.3. Bezpieczeństwo

6.1.3.3.1. Informacje z raportu

WYNIKI BADAŃ III FAZY

Tab. Czas przeżycia całkowitego bez działań niepożądanych, brak przeżycia 1-rocznego bez działań niepożądanych – pemetreksed/cisplatyna (PEM/CISP) vs gemcytabina/cisplatyna (GEM/CISP) (wg Tabel 16, 18, 19, 20, 27, 28, 44, 45 z AEK i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji	populacja ogólna NDRP N=1669					Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca							
	Mediana [CI 95%] - miesiące		HR / RR [CI 95%]	p	NNT [95%CI]	Płaskonabłonkowy N=456			Niepłasko nabłonkowy N=1213				
	PEM /CISP	GEM /CISP				Mediana [CI 95%] - miesiące	HR / RR [CI 95%]	p	Mediana [CI 95%] - miesiące	HR / RR [CI 95%]	p		
Przeżycie całkowite bez działań niepożądanych 3/4 stopnia związanych z leczeniem													
Scagliotti 2009	5,6	2,8	0,70 [0,63; 0,78]	<0,001	nd	4,1	2,9	0,89 [0,73; 1,09]	0,257	5,9	2,8	0,64 [0,56; 0,72]	<0,001
Przeżycie całkowite bez działań niepożądanych 4 stopnia związanych z leczeniem													
Scagliotti 2009	9,8	8,6	0,83 [0,74; 0,93]	<0,001	nd	8,7	7,9	0,99 [0,81; 1,21]	0,906	10,2	8,7	0,77 [0,68; 0,88]	<0,001

Przeżycie całkowite bez wybranych działań niepożądanych 3/4 stopnia związanych z leczeniem ^a													
Scagliotti 2009	6,3	3,3	0,71 [0,64; 0,79]	<0,001	nd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Brak przeżycia 1-rocznego bez działań niepożądanych 3/4 stopnia związanych z leczeniem													
Scagliotti 2009	71,4 ^b	82,1 ^b	0,87 [0,82; 0,92]	<0,0001	10 [7;16]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

^a Do klinicznie istotnych działań niepożądanych zaliczono: neutropenię trwającą dłużej niż 5 dni, gorączkę neutropeniczną udokumentowaną infekcją związaną z neutropenią, anemię, trombocytopenię, zmęczenie, nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie jamy ustnej i zaburzenia neuroczuciowe; ^b Odsetek pacjentów [%]; ^c oszacowanie dla populacji mITT:

W publikacji Scagliotti 2009 dla populacji ogólnej wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pemetreksedu stosowanego z cisplatyną względem gemcytabiny w schemacie z cisplatyną w punktach końcowych: **przeżycie całkowite bez działań niepożądanych 3/4 i 4 stopnia związanych z leczeniem, przeżycie całkowite bez wybranych działań niepożądanych 3/4 stopnia związanych z leczeniem oraz braku przeżycia 1-rocznego bez działań niepożądanych 3/4 stopnia.** W analizie w podgrupach mediana przeżycia całkowitego bez działań niepożądanych 3/4 i 4 stopnia związanych z leczeniem była istotnie dłuższa w grupie pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP.

Tab. Działania niepożądane, które wystąpiły w badaniu JMDB u >5% pacjentów (bez podziału na typy histologiczne NDRP) – zestawienie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta® z danymi z publikacji Scagliotti 2008 (wg Tabeli 46 z AEK producenta).

Zaburzenia	Częstość dla PEM/ CISP	Zdarzenie niepożądane ^a	Źródło danych	Toksyczność wszystkie stopnie (%)				Toksyczność stopień 3-4 (%)				
				PEM/ CISP N=839	GEM/ CISP N=830	RR 95%CI	p	PEM/ CISP N=839	GEM/ CISP N=830	RR 95%CI	p	NNT
krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość	ChPL	33,0	45,7	bd	<0,05	5,6	9,9	bd	<0,05	bd
			Scagliotti 2008	bd						0,57 [0,40;0,80]	0,001	24 [15;59]
		Neutropenia	ChPL	29,0	38,4	bd	<0,05	15,1	26,7	bd	<0,05	bd
			Scagliotti 2008	bd						0,56 [0,46;0,69]	<0,001	9 [7;13]
		Leukopenia	ChPL	17,8	20,6	bd	>0,05	4,8	7,6	bd	<0,05	bd
Scagliotti 2008	bd				0,63 [0,43;0,92]	0,019	36 [20; 193]					
Trombocytopenia	ChPL	10,1	26,6	bd	<0,05	4,1	12,7	bd	<0,05	bd		
	Scagliotti 2008	bd				0,32 [0,22;0,46]	<0,001	12 [9;17]				
układu nerwowego	Często	Neuropatia czuciowa	ChPL	8,5	12,4	bd	<0,05	0,0	0,6	bd	<0,05	bd
			Yang 2010	bd						0,13 [0,02; 0,77]	0,02	166 [72; 690]
		Zaburzenia smaku	ChPL	8,1	8,9	bd	>0,05	0,0 ^b	0,0 ^b	bd	>0,05	bd
żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Nudności	ChPL	56,1	53,4	bd	>0,05	7,2	3,9	bd	<0,05	bd
			Scagliotti 2008	bd						1,85 [1,22;2,81]	0,004	31 [18;89]
		Wymioty	ChPL	39,7	35,5	bd	>0,05	6,1	6,1	bd	>0,05	bd
			Scagliotti 2008	bd						0,98 [0,68;1,44]	1,00	nd
		Jadłowstręt	ChPL	26,6	24,2	bd	>0,05	2,4	0,7	bd	<0,05	bd
			Yang 2010	bd						3,3 [1,33;8,17]	0,009	61 [34;196]
Zaparcie	ChPL	21,0	19,5	bd	>0,05	0,8	0,4	bd	>0,05	bd		
Yang 2010	bd				2,31 [0,6; 8,9]			0,22				

		Zapalenie jamy ustnej/ gardła	ChPL	13,5	12,4	bd	>0,05	0,8	0,1	bd	>0,05	bd
		Biegunka bez kolostomii	ChPL	12,4	12,8	bd	>0,05	1,3	1,6	bd	>0,05	bd
	Często	Niestrawność/ Zgaga	ChPL	5,2	5,9	bd	>0,05	0,1	0,0	bd	>0,05	bd
skóry i tkanek podskórnych	Bardzo często	Łysienie	ChPL	11,9	21,4	bd	<0,05	0,0 ^b	0,5 ^b	bd	>0,05	bd
			Scagliotti 2008			0,55 [0,44;0,69]	nd ^b				bd	
	Często	Wysypka/ Łuszczenie skóry	ChPL	6,6	8,0	bd	>0,05	0,1	0,5	bd	>0,05	bd
nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny	ChPL	10,1	6,9	bd	<0,05	0,8	0,5	bd	>0,05	bd
ogólne	Bardzo często	Znużenie	ChPL	42,7	44,9	bd	>0,05	6,7	4,9	bd	>0,05	bd
			Scagliotti 2008	bd						1,35 [0,92;1,99]	0,143	Bd
Inne		Gorączka neutropeniczna	Scagliotti 2008	bd				1,3	3,7	0,35 [0,18;0,68]	0,002	42 [25;104]

^a Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998) – przypis z ChPL; ^b Wg NCI CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2. – przypis z ChPL; 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).

W analizie bez podziału na typy histologiczne NDRP w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do grupy przyjmującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną zaobserwowano:

- **istotnie niższy** odsetek pacjentów, u których wystąpiły: **niedokrwistość, neutropenia, leukopenia** (różnica istotna statystycznie tylko dla stopnia 3 i 4), **trombocytopenia, neuropatia nerwów czuciowych, łysienie**;
- **istotnie wyższy** odsetek pacjentów, u których wystąpiły: **nudności** (różnica istotna statystycznie tylko dla stopnia 3 i 4), **jadłowstręt, zwiększenie stężenia kreatyniny**.

Istotnych statystycznie różnic nie wykazano ponadto pod względem występowania duszności, zaburzeń funkcjonowania wątroby, zgonów z powodu toksyczności leczenia oraz odwodnienia. Istotnie rzadziej w grupie stosującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną obserwowano konieczność transfuzji płytek krwi ($p < 0,01$).

Klinicznie istotne **objawy toksyczności, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów** przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zakażenia, gorączka neutropeniczna, niewydolność nerek, gorączka, odwodnienie, zapalenie spojówek i zmniejszenie klirensu kreatyniny.

Klinicznie istotne **objawy toksyczności, stwierdzone u $< 1\%$ pacjentów** przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT), ból w klatce piersiowej, arytmia i neuropatia nerwów ruchowych. Istotnie klinicznie objawy toksyczności w grupach z podziałem według płci były podobne do tych obserwowanych w całkowitej populacji pacjentów otrzymujących pemetreksed i cisplatynę.

Tab. Działania niepożądane 3 lub 4 stopnia (bez podziału na typy histologiczne NDRP) - wyniki porównania pośredniego pemetreksed/cisplatyna (PEM/CISP) vs winorelbina/cisplatyna (VNB/CISP) (wg Tabeli 54-56 z AEK).

Punkt końcowy		Autorzy, rok publikacji	populacja ogólna NDRP								
			PEM/CISP	GEM/CISP	VNB/CISP	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie PEM/CISP vs VNB/CISP	
						PEM/CISP vs GEM/CISP		VNB/CISP vs GEM/CISP			
						RR[95%CI]	p	RR[95%CI]	p	RR [95%CI]	p
Niedokrwistość	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008	5,6	9,9	nd	0,57 [0,40; 0,80]	0,001	1,08 [0,71; 1,64]	ns	0,52 [0,31; 0,90]	<0,05
		Scagliotti 2002	nd	17,7	19,2						
Neutropenia	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008	15,1	26,7	nd	0,56 [0,46; 0,69]	<0,001	1,70 [1,38; 2,09]	<0,001	0,33 [0,25; 0,44]	<0,0001
		Scagliotti 2002	nd	38,1	64,6						
Trombocytopenia	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008	4,1	12,7	nd	0,32 [0,22; 0,46]	<0,001	0,01 [0,00; 0,10]	<0,001	23,18 [3,14; 171,13]	<0,01
		Scagliotti 2002	nd	36,6	0,5						
Nudności i/ lub wymioty	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008	13 ^a	10 ^a	nd	1,31 [1,00; 1,71]	ns	1,91 [1,01; 3,63]	<0,05	0,69 [0,34; 1,37]	ns
		Scagliotti 2002	nd	6,6	12,6						
Zaparcia	Odsetek pacjentów [%]	Yang 2010	0,8	0,4	nd	2,31 [0,60; 8,90]	ns	5,97 [0,73; 49,13]	ns	0,39 [0,03; 4,72]	ns
		Scagliotti 2002	nd	0,5	3						
Łysienie	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008	11,9	21,4	nd	0,55 [0,4; 0,69]	<0,001	1,09 [0,62; 1,94]	ns	0,51 [0,27; 0,94]	<0,05
		Scagliotti 2002	nd	10,1	11,1						
Neuropatia czuciowa	Odsetek pacjentów [%]	Yang 2010	0	0,6	nd	0,13 [0,02 0,77] ^b	0,02	1,74 [0,75; 4,06]	ns	0,08 [0,01; 0,53]	<0,01
		Scagliotti 2002	nd	4	7						
Transfuzje płytek krwi	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008	1,8	4,5	nd	0,40 [0,22; 0,73]	<0,01	0,99 [0,51; 1,93]	ns	0,40 [0,17; 0,98]	<0,05
		Scagliotti 2002	nd	8	8						
Zgony z powodu toksyczności leczenia	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008	1	0,7	nd	1,48 [0,53; 4,15]	ns	0,87 [0,32; 2,35]	ns	1,70 [0,41; 7,13]	ns
		Scagliotti 2002	nd	1,1	3,5						
Gorączka neutropeniczna ^c	Odsetek pacjentów [%]	Scagliotti 2008	1,3	3,7	nd	0,35 [0,18; 0,68]	0,002	bd	bd	0,06 [0,01; 0,54]	0,012
		Scagliotti 2002	nd	0,5	3						

^a W analizie producenta zsumowano liczbę pacjentów raportujących analizowane działania niepożądane, które w badaniu Scagliotti 2008 zostały przedstawione osobno; ^b OR oszacowany metodą Peto; ^c punkt końcowy nieuwzględniony w przedłożonym porównaniu pośrednim; wyniki podane we wcześniejszej wersji AEK przedłożonej przez producenta

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

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA**Tab. Bezpieczeństwo pemetreksedu w I linii leczenia NDRP raportowane w badaniach II fazy (wg Tabeli 69 z AEK producenta)**

Badanie	N	Dawka pemetreksedu ^a	Najczęstsze działania niepożądane w stopniu 3-4
Pemetreksed w monoterapii			
Rusthoven 1999	33	500 mg/m ²	neutropenia: 39%; gorączka neutropeniczna: 12%; wysypka o nasileniu 3 stopnia: 39%
Clarke 2002	59	600 mg/m ²	neutropenia: 42%; leukopenia: 34%; limfopenia: 76%; wysypka: 31%
Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną			
Manegold 2000	36	500 mg/m ²	neutropenia: 59%; trombocytopenia: 17%, biegunka: 6%
Shepherd 2001	31	500 mg/m ²	neutropenia: 30%; anemia: 20%; biegunka: 10%; gorączka neutropeniczna: 3%

^a cykl 21-dniowy

Pozostałe informacje z ChPL: po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych leczonych pemetreksedem obserwowano i zgłoszono następujące objawy niepożądane:

- po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano przypadki 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 cukrzycę.
- u pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu;
- pacjentów poddanych uprzednio radioterapii zgłaszano przypadki występowania nawrotów objawów popromiennych.

Informacje z FDA: bezpieczeństwo leku po wprowadzeniu na rynek (Postmarketing Review)

Wykazano związek pemetreksedu z wystąpieniem **nawrotów objawów popromiennych (radiation recall)**. Zaburzenia te polegają na wystąpieniu reakcji zapalnych w obszarze wcześniejszego napromieniowania (w ramach radioterapii) w czasie jednoczesnego stosowania różnych substancji farmakologicznie czynnych. Od czasu zaaprobowania pemetreksedu do stosowania w ramach chemioterapii raka płuca w lutym 2004 do sierpnia 2007 roku, FDA otrzymało 12 raportów (opisy przypadków) dotyczących wystąpienia objawów popromiennych u chorych otrzymujących terapię pemetreksedem. Przypadki te dotyczyły pacjentów w wieku od 49 do 78 roku życia, z których 75% stanowili mężczyźni. W tej grupie, 3 pacjentów otrzymywało pemetreksed w ramach leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej, natomiast 7 pozostałych – niedrobnokomórkowego raka płuca. W dwóch pozostałych przypadkach pemetreksed podawano w terapii niesklasyfikowanego raka płuca. Mediana czasu od pierwszego podania pemetreksedu do wystąpienia reakcji wynosiła 6 dni (zakres: 1 – 35 dni). Odstęp czasowy od zakończenia radioterapii, a rozpoczęcia chemioterapii obejmował zakres od 15 dni do 27 lat. Niektórzy pacjenci w okresie chemioterapii otrzymywali kortykosteroidy i/lub antybiotyki.

Do poważnych następstw raportowanych nawrotów objawów popromiennych należały: hospitalizacja 5 pacjentów oraz zgon 1 chorego, w wyniku wystąpienia niewydolności oddechowej. Związek pomiędzy objawami popromiennymi, a niewydolnością oddechową będąca bezpośrednią przyczyną zgonu nie został do końca stwierdzony.

Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM109174.pdf>

Opisy przypadków:

- Opisano związany z leczeniem przypadek obrzęku powiek występującego u 56-letniego Japończyka, z gruczolowym rakiem płuc i przerzutami do płuc i mózgu, leczonego pemetreksedem w terapii II linii.
- Wśród pacjentów z rakiem gruczolowym płuc w stopniu IV obserwowano nieliczne przypadki obustronnych, peryferycznych obrzęków i rumienia, występujących na kończynach dolnych. 13/14 zidentyfikowanych przypadków wymagało przerwania leczenia lub obniżenia dawki leku.

Źródło: [35, 34]

6.1.3.3.2. Inne odnalezione informacje

Tab. Bezpieczeństwo i zużycie zasobów w podziale na typ histologiczny NDRP - wyniki badania JMBD (wg publikacji Novello 2010 [48]odnalezionej przez analityka)

Parametr	Typ histologiczny NDRP								
	Populacja ogólna			niepłaskonabłonkowy			płaskonabłonkowy		
	Odsetek pacjentów [%]		p	Odsetek pacjentów [%]		p	Odsetek pacjentów [%]		p
	PEM /CISP	GEM /CISP		PEM /CISP	GEM /CISP		PEM /CISP	GEM /CISP	
Działania niepożądane 3/4 stopnia									
Anemia	5,6	9,9	0,001	5,0	10,2	<0,001	7,2	9,0	0,497
Neutropenia	15,1	26,7	<0,001	14,9	25,6	<0,001	15,7	29,9	<0,001
Trombocytopenia	4,1	12,7	<0,001	3,6	10,8	<0,001	5,1	17,6	<0,001
Gorączka neutropeniczna	1,3	3,7	0,002	1,3	3,3	0,034	1,3	5,0	0,028
Infekcja + neutropenia 3/4stopnia	0,7	0,7	ns	0,5	0,3	0,68	1,3	1,8	0,71
Infekcja bez neutropenii 3/4stopnia	0,6	0,7	0,77	0,3	0,5	ns	1,3	1,4	ns
Zmęczenie	6,7	4,9	0,14	6,6	4,4	0,103	6,8	6,3	0,85
Mdłości	7,2	3,9	0,004	7,9	4,3	0,008	5,1	2,7	0,233
Wymioty	6,1	6,1	ns	6,3	6,1	0,906	5,5	6,3	0,843
Anoreksja	2,4	0,7	0,009	1,8	0,5	0,034	3,8	1,4	0,143
Zużyte zasoby									
antyemetyki	88,4	88,1	0,82	88,7	90,8	0,256	87,7	80,5	0,04
Czynniki stymulujące erytropoezę	10,7	18,8	<0,001	10,9	18,1	<0,001	10,2	20,8	0,002
G-CSF, GM-CSF	3,2	6,4	0,003	2,5	5,4	0,012	5,1	9,0	0,141
Antybiotyki	30,9	34	0,19	29,1	32,8	0,172	35,3	37,1	0,698
Transfuzje	16,4	28,9	<0,001	15,4	28,9	<0,004	19,1	29	0,016

Wyniki analizy bezpieczeństwa z podziałem na podtypy histologiczne NDRP (płasko- i niepłaskonabłonkowy) były zbliżone do wyników dla populacji ogólnej NDRP zaobserwowano w punktach końcowych:

- neutropenia, trombocytopenia, gorączka neutropeniczna, zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę, transfuzje (różnice istotne statystycznie na korzyść schematu pemetreksed + cisplatyna)
- Infekcja z/bez neutropenii 3/4 stopnia, zmęczenie, wymioty, zastosowanie antybiotyków (brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami).

Odmienne wyniki w zależności od rozpatrywanej subpopulacji zaobserwowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- **anemia, zastosowanie G-CSF/GM-CSF** (istotne statystycznie różnice na korzyść schematu pemetreksed + cisplatyna w populacji ogólnej i z NDRP niepłaskonabłonkowym),
- **anoreksja, mdłości** (istotne statystycznie różnice na korzyść schematu gemcytabina + cisplatyna w populacji ogólnej i z NDRP niepłaskonabłonkowym),
- **zastosowanie anty-emetyków** (istotne statystycznie różnice na korzyść schematu gemcytabina + cisplatyna w populacji z NDRP płaskonabłonkowym).

Według raportu zamieszczonego na stronie brytyjskiej agencji The **Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)**, między 22.11.2004 r. a 29.03.2011 r. brytyjscy lekarze i pacjenci zgłosili do MHRA następującą liczbę przypadków wystąpienia działań niepożądanych podejrzanych o związek ze stosowaniem pemetreksedu: zaburzenia krwi – 12, zaburzenia kardiologiczne – 11, choroby oczu – 2, zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 33, zaburzenia ogólne – 33, zaburzenia wątroby – 6, infekcje – 14, uszkodzenia ciała – 1, zmiana wyników badań diagnostycznych – 26, zaburzenia metaboliczne – 6,

zaburzenia tkanek i mięśni – 7, nowotwory – 9, zaburzenia układu nerwowego – 11, zaburzenia psychiatryczne – 2, zaburzenia nerek i dróg moczowych – 7, zaburzenia oddechowe – 24, zaburzenia skórne – 13, hospitalizacja – 1, zaburzenia naczyniowe – 10. Łącznie odnotowano 260 działań niepożądanych w 94 raportach. Działania niepożądane ze skutkiem śmiertelnym raportowano w 28 przypadkach. Od 2008r. pemetreksed nie znajduje się na liście leków pod intensywnym nadzorem MHRA.

Tab. Działania niepożądane zanotowane po podaniu pemetreksedu w okresie 22.11.2004-29.03.2011 r.

Działania niepożądane wg SOC	Poszczególne działania niepożądane (liczba przypadków)
Zaburzenia krwi:	Wszystkie (13): neutropenia (5) niewydolność szpiku kostnego (3), gorączka neutropeniczna (2), pancytopenia (2), hematotoksyczność (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia serca	Wszystkie (13): niewydolność serca (3), zawał mięśnia sercowego (2), sinica (2), zaburzenia serca (1), zapalenie osierdzia (1), uszkodzenie prawej komory (1), migotanie przedsionków (1), zatrzymanie akcji serca (1), arytmia komorowa (1) Śmiertelne (5): niewydolność serca (2), zawał mięśnia sercowego (1), uszkodzenie prawej komory (1), zatrzymanie akcji serca (1)
Zaburzenia oczu	Wszystkie (2): krwotok spojówek (1), obrzęk oka (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Wszystkie (35): biegunka (11), nudności (8), wymioty (5), krwawienia z przewodu pokarmowego (2), erozyjne zapalenie błony śluzowej żołądka (1), ból brzucha (1), ból w nadbrzuszu (1), dysfagia (1), perforacja jelit (1), smoliste stolce (1), krwawienia z jamy ustnej (1), owrzodzenie jamy ustnej (1), zapalenie jamy ustnej (1) Śmiertelne (1): perforacja jelit (1)
Zaburzenia ogólne	Wszystkie (37): zmęczenie (6), progresja choroby (4), osłabienie (2), złe samopoczucie (1), śmierć (6), zapalenia błon śluzowych (6), ból (6), nagła śmierć (1), gorączka (1), zwłóknienie (1), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (1), zmniejszenie stanu sprawności (1), dyskomfort w klatce piersiowej (1), ból w klatce piersiowej (1), nieskuteczny lek (1), nietolerancja na lek (1) Śmiertelne (7): śmierć (6), nagła śmierć (1)
Zaburzenia czynności wątrobowy	Wszystkie (6): ostre zapalenie wątroby (3), zaburzenia czynności wątroby (1), stłuszczenie wątroby (1), zapalenie wątroby (1) Śmiertelne (0): -
Zakażenia	Wszystkie (17): posocznica w neutropenii (5), posocznica (2) grzybica jamy ustnej (2), półpasiec (1), zapalenie płuc (3), zapalenie dolnych dróg oddechowych (2), pneumokokowe zapalenie płuc (1), infekcyjne zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby dróg oddechowych (1) Śmiertelne (3): posocznica w neutropenii (2), posocznica (1)
Urazy	Wszystkie (1): zapalenie przełyku (1) Śmiertelne (0): -
Badania	Wszystkie (32): wzrost aminotransferazy alaninowej (4), spadek magnezu we krwi (4), spadek masy ciała (3), spadek liczby płytek krwi (3), wzrost temperatury ciała (2), spadek ciśnienia krwi (2), spadek liczby białych krwinek (2), spadek morfologii krwi (1), wzrost aminotransferazy asparaginowej (1), wzrost gamma-glutamyltransferazy (1), wzrost enzymów wątrobowych, (1), nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (1), spadek potasu we krwi (1), spadek hemoglobiny (1), wzrost kreatyniny we krwi (1), wzrost kinazy kreatynowej we krwi (1), wzrost fosfatazy zasadowej we krwi (1), spadek liczby neutrofilów (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia metaboliczne	Wszystkie (9): spadek apetytu (3), odwodnienie (2), cukrzyca (1), wyniszczenie (1), hipoglikemia (1), zatrzymanie płynów (1) Śmiertelne (1): wyniszczenie (1)
Zaburzenia mięśni i tkanki łącznej	Wszystkie (10): ból pleców (3), szczykościsk (2), ból kończyn (2), rhabdmioliza (2), spadek możliwości poruszania się (1) Śmiertelne (0): -
nowotwory	Wszystkie (10): progresja złośliwego nowotworu (8), progresja nowotworu (1), międzybłoniak (1) Śmiertelne (4): progresja złośliwego nowotworu (3), międzybłoniak (1)
Zaburzenia układu nerwowego	Wszystkie (11): zawroty głowy (3), dyzartria (2), udar mózgu (1), zaburzenia świadomości (1), letarg (1), utrata przytomności (1), senność (1), ból głowy (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia psychiczne	Wszystkie (4): agitacja (2), niepokój (1), splątanie (1) Śmiertelne (0): -

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wszystkie (9): niewydolność nerek (3), ostra niewydolność nerek (2), bolesne oddawanie moczu (1), toksyczna nefropatia (1), neurogeniczna moczówka prosta (1), niewydolność nerek (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia oddechowe	Wszystkie (25): zatorowość płucna (5), zapalenie płuc (4), duszność (4), krwioplucie (2), obrzęk płuc (2), niewydolność oddechowa (2), zachłystowe zapalenie płuc (1), ból opłucnej (1), krwawienie z nosa (1), konsolidacja płuc (1), zapalenie gardła (1), odma (1) Śmiertelne (7): zapalenie płuc (3), zatorowość płucna (2), niewydolność oddechowa (2)
Choroby skóry	Wszystkie (14): wysypka (4), nadmierne pocenie się (2), rumieniowaty toczeń skóry (1), wysypka rumieniowata (1), świąd (1), wysypka ze świądem (1), plamica (1), wysypka uogólniona (1), wysypka plamisto-grudkowa (1), owrzodzenie skóry (1) Śmiertelne (0): -
Procedury chirurgiczne i medyczne	Wszystkie (1): hospitalizacja (1) Śmiertelne (0): -
Zaburzenia naczyniowe	Wszystkie (11): zakrzepica żył głębokich (2), zacerwienie (2), zator tętniczy (1), zakrzepica (1), niedokrwienie (1), zacerwienie (2), objaw Raynauda (1), okluzja żyły głównej górnej (1), nadciśnienie tętnicze (1), niedociśnienie (1) Śmiertelne (0): -

Źródło: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con025780.pdf>

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_1303895927799.pdf

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 m.in. docetaksel, paklitaksel, etopozyd, gemcytabina).

Źródło: http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v232.full.pdf+html

Wg Prescrire:

- Pemetreksed uznawany jest za lek onkologiczny o stosunkowo **niskim ryzyku uszkodzenia nerek**,
- 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: <http://english.prescrire.org>

Raportowanie działań niepożądanych w bazie Lareb - stan na 19.05. 2011r. (w nawiasie podano liczbę raportów):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: anemia (1), leukopenia (1), trombocytopenia (2); **Zaburzenia serca:** migotanie przedsionków (2); **Zaburzenia żołądka i jelit:** biegunka (1), perforacja jelita (1), niedokrwienie jelita (1); **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** ból klatki piersiowej (1), obrzęk obwodowy (1); **Infekcje i infestacje:** infekcja (1), sepsa (1); **Zaburzenia wyników laboratoryjnych:** zmniejszone stężenie hemoglobiny (1); **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** zmniejszone spożycie (1); **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** ból mięśni (1), zapalenie stawów (1); **Nowotwory:** rak oskrzeli (1); **Zaburzenia układu nerwowego:** afazja (1), udar mózgu (1), niedowidzenie połowiczne (1), neuropatia obwodowa (1), niedowład (1); **Zaburzenia nerek:** ostra niewydolność nerek (1); **Zaburzenia układu oddechowego:** czkawka (2); **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** wysypka (1), wysypka uogólniona (1); **Zaburzenia naczyniowe:** zakrzepica (1).

Źródło: <http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekresultaten.asp>

Opisy przypadków – zastosowanie pemetreksedu wiązało się z ryzykiem wystąpienia:

- uszkodzenia nerek (Porta 2009),
- zapalenia jelita ślepego (zagrażającego życiu powikłania związane z gorączką neutropeniczną) u pacjentów otrzymujących pemetreksed w II linii leczenia NDRP (Tiseo 2009, Shvartsbeyen 2008)
- śródmiąższowego zapalenia nerek i moczówki prostej nerkowej u pacjenta z NDRP leczonego pemetreksedem (Stavroulopoulos 2010).
- zapalenia płuc (Loriot 2009),
- niedokrwistości autohemolitycznej (Park 2008)
- zatrzymania płynów (Bastos 2010)

Źródło: [36- 41]

6.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) z cisplatiną w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii niepłaskonabłonkowej, w odniesieniu do stosowania gemcytabiny z cisplatiną, winorelbiny z cisplatiną oraz docetakselu z cisplatiną.

Analizę przeprowadzono przy założeniu, że Alimta® zostanie objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tab. Porównanie metodyki analizy ekonomicznej producenta z metodyką odnalezionych publikacji.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna	Uwagi
Analiza producenta [redacted]	ocena zasadności ekonomicznej stosowania PEM/CISP w leczeniu I linii NDRP (stadium IIIB lub IV) o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa	przegląd systematyczny [redacted] badanie JMBD (2 publikacje)	6 lat, w tym maksymalnie 6 cykli chemioterapii (21-dniowych)	Płatnik publiczny (NFZ)	CEA i CUA dla porównania PEM/CISP vs. GEM/CISP	Kraj: Polska
Klein 2009	ocena efektywności kosztowej PEM/CISP w porównaniu do GEM/CISP, PAX/CBP, PAX/CBP/BEV w 1 linii leczenia zaawansowanego NDRP, w tym o histologii niepłaskonabłonkowej	badanie JMBD, Vansteenkiste 2008 (abstrakt) ^a	2 lata	Płatnik publiczny	CEA, CUA	Kraj: USA Semi-Markov model

^aporównanie pośrednie metodą MTC

Perspektywa oraz horyzont czasowy analizy

W analizie ekonomicznej przyjęto **perspektywę płatnika** za usługi zdrowotne (NFZ) przy założeniu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w ramach **Terapeutycznego Programu Zdrowotnego** Narodowego Funduszu Zdrowia. W analizie podstawowej przyjęto **6-letni horyzont czasowy**, który „odpowiada szacunkowej długości życia pacjentów z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, poddanych terapii I linii”.

Populacja: Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, NDRP wielkokomórkowym i gruczołowym.

Porównywane interwencje

Pemetreksed w dawce 500 mg/m² + cisplatina w dawce 75 mg/m² oraz gemcytabina w dawce 1 250 mg/m² + cisplatina w dawce 75 mg/m². Produkty lecznicze podawane są w cyklach 21-dniowych, w dniu 1., przez maksymalnie 6 cykli. Terapię przerywa pojawienie się nieakceptowalnych działań niepożądanych, progresja choroby lub decyzja pacjenta lub lekarza o przerwaniu terapii.

Metoda analityczna: Wykonano analizę kosztów-efektywności i kosztów użyteczności. Za próg kosztowej efektywności oraz kosztowej użyteczności przyjęto wartość 110 000 PLN (3x PKB oczekiwane w 2010r.).

Założenia modelu i dane uwzględnione

Model uwzględnia 4 stany: zgon, progresja, odpowiedź i stabilizacja choroby.

Tab. Parametry dotyczące efektywności klinicznej porównywanych technologii w populacji z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej oraz wartości użyteczności włączone do modelu (wg Tabeli 1-6 z AE i modelu producenta)

Parametr	Źródło danych	Wartości uwzględnione ^a		uwagi
		PEM/CISP	GEM/CISP	
Przeżycie całkowite (OS) – mediana [mies.]	Badanie JMBD (Scagliotti 2009, Yang 2010)	11,04	10,12	ekstrapolacja wyników badania z 30 mies. do 6 lat

Parametr	Źródło danych	Wartości uwzględnione ^a		uwagi	
		PEM/CISP	GEM/CISP		
Przeżycie wolne od progresji (PFS) – mediana [mies.]	Badanie JMBD (Scagliotti 2009)	5,26	4,96	w celu uwzględnienia różnic w PFS pomiędzy pacjentami odpowiadającymi i nieodpowiadającymi na leczenie	
Mediana PFS [mies.]	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie	4,78	4,15		
	Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie	3,94	4,17		
Odpowiedź na leczenie (OR) [%]	Pierwszy cykl	-	nd	Założono brak odpowiedzi w pierwszym cyklu chemioterapii	
	Kolejne cykle	Badanie JMBD (Scagliotti 2009) model	28,6	22,2	-
Proporcja odpowiedzi przypadająca na pierwsze 3 cykle leczenia [%]	model	53,9	63,1	-	
Działania niepożądane (ADR) [%]	FN, neutropenia, zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, anemia, trombocytopenia	model	1,3; 14,9; 6,6; 1,2; 7,9; 6,3; 5; 3,6	3,3; 25,6; 4,4; 1,5; 4,3; 6,1; 10,2; 10,8	uwzględniono działania niepożądane 3 - 4 stopnia ciężkości, występujące u \geq 4% pacjentów w badaniu JMBD oraz FN (ze względu na podwyższone ryzyko zgonu i wysokie koszty leczenia) i biegunkę (dodatkowa opieka, możliwy spadek użyteczności)
Wyłączenie z badania z powodu AE-odsetek pacjentów [%]	model	10,68	12,62	Wartość użyteczności w stanie anemii i trombocytopenii przyjęto na poziomie zmęczenia i neutropenii; Wyłączenie z badania – raportowane dla ADR i decyzji pacjenta	
Użyteczności stanów	Progresja choroby	Nafees 2008 (zlecenie Eli Lilly)- badanie użyteczności 14 stanów zdrowia u 100 pacjentów z II linią leczenia NDRP w Wielkiej Brytanii; Opinia ekspertów	0,47		
	Odpowiedź		0,67		
	Stabilizacja		0,65		
	FN, neutropenia, zmęczenie, biegunka, nudności i wymioty, anemia, trombocytopenia		-0,09, -0,089, -0,073, -0,047, -0,048, -0,073, -0,089		
II linia leczenia – odsetek pacjentów [%]	Badanie JMBD (Scagliotti 2008)	52,6	56,1	Założenie: równoważność skuteczności, bezpieczeństwa i czasu trwania terapii II linii; brak dodatkowych korzyści i użyteczności	
Śmiertelność związana z FN – odsetek pacjentów [%]	Paul 2006	3,9		-	
Powierzchnia ciała pacjenta [m ²]	Opinia ekspertów	1,79		-	

^a Wartości dla populacji z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym są inne w przypadku OS, PFS, odpowiedzi na leczenie, ADR

Przyjęto następujące założenia, dotyczące przeprowadzonych obliczeń:

- uwzględniono tylko działania niepożądane raportowane u \geq 4% pacjentów leczonych PEM/CISP, wyjątek stanowi biegunka i neutropenia z gorączką;
- uwzględniono tylko działania niepożądane stopnia 3 i 4 – uznano, że ADR stopnia 1 i 2 (z wyjątkiem łysienia) nie mają znaczącego wpływu na jakość życia oraz koszty leczenia;
- w tym samym czasie pacjent może doznać tylko jednego działania niepożądanego;
- prawdopodobieństwo doświadczenia danego działania niepożądanego nie zależy od stanu zdrowia;
- pacjent w stanie progresja nie doświadczy żadnego działania niepożądanego – brak dowodów sugerujących inny odsetek działań niepożądanych w zależności od stanu zdrowia (stabilny, odpowiedź);
- brak wpływu występowania działań niepożądanych na wyniki zdrowotne: przeżycie, progresja, odpowiedź (wyjątek: FN, która wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu – wpływ działań niepożądanych na wyniki zdrowotne uwzględniony jest w modelu poprzez prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych);
- wszystkie działania niepożądane zostają wyleczone w tym samym cyklu, w którym się pojawiły; spadek użyteczności uwzględniony jest tylko w tym pojedynczym cyklu;
- stałe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w kolejnych cyklach (wyjątek: FN, której częstość występowania rośnie w trzech kolejnych cyklach, a następnie jest stała – założenie przyjęte na podstawie wyników badania referencyjnego JMBD);

- długość terapii zależy od czasu do progresji i czasu do przerwania leczenia;
- w analizie podstawowej założono, że wszyscy pacjenci otrzymują najlepsze leczenie wspomagające we wszystkich trzech stanach – aktywnego leczenia, po leczeniu oraz w momencie progresji; założono koszt najlepszego leczenia wspomagającego na poziomie 50% w trakcie aktywnego leczenia – uznano, że dodatkowa opieka w trakcie aktywnego leczenia jest mniej intensywna niż w okresie po leczeniu lub w trakcie progresji;
- z uwagi na brak danych odnośnie mediany czasu w stanie brak progresji osobno dla grupy pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie oraz dla tych, którzy na nie odpowiedzieli, wykorzystano tablice Kaplana-Meier'a do oszacowania powyższego parametru;
- w modelu założono rozkład wykładniczy, w którym przyjmuje się stały współczynnik ryzyka, co jest rzadko spotykane w rzeczywistości; istnieje możliwość zastosowania innych rozkładów, ale jest mało prawdopodobne, że którykolwiek inny rozkład parametryczny będzie lepiej pasował do krzywej przeżycia;
- założono, że pacjent może przejść do stanu zgon jedynie ze stanu progresja lub po doznaniu neutropenii z gorączką – przyjęto, że pacjent, który zmarł z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca, doznał wcześniej progresji lub doświadczył neutropenii z gorączką; założenie to potwierdzono z ekspertami klinicznymi;
- w modelu nie uwzględniono wpływu redukcji dawki lub opóźnienia w podaniu leku – efekt ten został jednak uwzględniony w ocenie przeżycia w badaniu klinicznym III fazy;
- w modelu założono możliwość przerwania leczenia z dwóch powodów: poważnych działań niepożądanych oraz na życzenia pacjenta;

Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje **kosztów bezpośrednich**: koszt chemioterapii I oraz II linii (koszt podania chemioterapii oraz koszt substancji czynnych), koszt monitorowania pacjentów, koszt opieki paliatywnej, koszt terapii działań niepożądanych związanych z terapią NDRP. Koszty te stanowią mierzalne koszty różniące, istotne z perspektywy płatnika publicznego.

Przyjęto, że koszt pemetreksedu z perspektywy płatnika publicznego będzie taki sam, niezależnie od strategii finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych (KCh, TPZ).

Wykorzystano następujące źródła danych kosztowych: zarządzenia Prezesa NFZ (5/2011/DGL, 66/2009/DGL, 62/2009/DSOZ, 32/2010/DGL, 69/2009/DGL, 63/2009/DSOZ, 3/2011/DGL), informator o umowach na rok 2011 zawartych przez Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ, opinia ekspertów (rodzaj świadczeń), dane kosztowe podmiotów odpowiedzialnych dla komparatorów.

Dyskontowanie: Koszty i efekty zdrowotne pojawiające się po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia poddano dyskontowaniu odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5% w skali roku.

Analiza wrażliwości: jednokierunkowa (oceniono parametry niepewne: inne wartości stóp dyskontowych, powierzchnia ciała pacjenta, koszt: świadczeń nierzeczowych i chemioterapeutyków, użyteczności stanów, horyzont czasowy, ograniczenie liczby cykli terapii do 4-5) i probabilistyczna (założone rozkłady zmiennych).

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

1) Ocenę efektywności kosztowej wykonano dla populacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Alimta®), dla porównania schematów: pemetreksed + cisplatyna i gemcytabina + cisplatyna. Należy zwrócić uwagę, iż AE opiera się o **wyniki analizy dla podgrup histologicznych** badania JMBD, które dotyczyło populacji ogólnej NDRP.

2) „(..) Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących efektywności klinicznej stosowania winorelbiny z cisplatyną lub docetakselu z cisplatyną w terapii I rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii niepłaskonabłonkowej.” Z uwagi na brak możliwości **porównania terapii PEM/CISP oraz VNB/CISP lub DOC/CISP** w przedmiotowej populacji „**nie przeprowadzono analizy dla powyższych porównań**”. Nie przedstawiono również **wyników analizy dla populacji ogólnej** (NDRP w stadium IIIb i IV, bez określenia podtypu histologicznego), ani **zestawienia kosztów** pozostałych interwencji stosowanych w I linii leczenia.

3) Analiza oparta jest na adaptacji modelu brytyjskiego opracowanego przez ekspertów z IMS Health UK z uwzględnieniem warunków polskich (zużycie zasobów, dane epidemiologiczne, dane demograficzne). Założenia modelu Markowa wydają się uzasadnione, pomimo pewnych zastrzeżeń [wg raportu ERG i oceny analityka]. Należy podkreślić, iż w oszacowaniach opartych na jednej próbie klinicznej ważne jest, aby model jak najdokładniej odzwierciedlał jej wyniki.

- model nie zawiera krzywych Kaplana-Meiera dla PFS z badania JMBD, stąd niemożliwa jest ocena dopasowania krzywych modelowanych.
- w modelu założono **rozkład wykładniczy ze stałym współczynnikiem ryzyka**: $\ln(2)/(\text{mediana czasu w progresji (rzadko spotykane w rzeczywistości)})$, co uzasadniono najlepszym spośród dostępnych rozkładów parametrycznych dopasowaniem do krzywej przeżycia (ograniczenie wskazane przez producenta).
- model zakłada, że zgon następuje wyłącznie w stanie progresji lub po wystąpieniu FN (ograniczenie wskazane przez producenta), przy czym w cyklu 1 nie dopuszcza się możliwości zgonu (ze względu na brak progresji); tymczasem dane z badania JMBD zaprezentowane w modelu sugerują, iż około 2-3% pacjentów umiera w 1 cyklu leczenia;
- w metaanalizie Paul 2005 prawdopodobieństwo zgonu 3,9% odnosi się do śmiertelności ogółem u pacjentów z FN a nie jedynie śmiertelności wywołanej FN, ponadto dotyczy 30 dni od zakończenia hospitalizacji. Wykorzystanie tej wartości w modelu dla każdego cyklu chemioterapii prowadzi do zwiększenia szacowanej śmiertelności u pacjentów doświadczających > 1 epizodu FN. Jednakże model umożliwia zmianę wartości tego parametru, a zmiana ta nie wpływa znacząco na uzyskane wyniki.
- kluczowym parametrem modelu jest odpowiedź na leczenie. Odsetek pacjentów z badania JMBD (odpowiedź w populacji TRQ - do ogólnej liczby pacjentów z zaawansowanym NDRP o danej histologii, których stan zdrowia oceniany był przynajmniej raz po randomizacji i którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pemetreksedu, gemcytabiny lub cisplatyny) uwzględniono jako daną dla populacji ITT (ograniczenie wskazane przez producenta).
- w modelu przyjęto 6 cykli jako maksymalny czas trwania terapii, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant 4 i 5 cykli. Mediana cykli w badaniu wyniosła 5 dla populacji ogólnej (nie ma możliwości weryfikacji mediany liczby cykli uzyskanej w modelu dla wyodrębnionych subpopulacji ze względu na brak tych danych w publikacjach z badania JMBD). Wg wytycznych Polskiej Grupy Ekspertów 2010 u pacjentów z zaawansowanym NDRP „dla osiągnięcia korzyści klinicznej wystarczy podać **3-4 cykle chemioterapii** i jej przedłużanie nie ma uzasadnienia, z wyjątkiem chorych, u których w kolejnych badaniach stwierdza się postępującą odpowiedź; w tej grupie można podać dodatkowe dwa cykle”. W związku z mniejszą liczbą cykli założono wyłącznie **obniżenie kosztu** terapii przy jednoczesnym **zachowaniu efektywności klinicznej i częstości zdarzeń klinicznych**.
- nie uwzględniono łysienia, które stanowi działanie niepożądane niższego stopnia wpływające na jakość życia (zmniejszenie użyteczności stanu o 0,045). W badaniu JMBD wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami w tym punkcie końcowym.
- korzystano z danych niepublikowanych *Eli Lilly. JMBD study. Data on file. 2007* w celu uzyskania niektórych wartości włączonych do modelu (np. odsetek odpowiedzi na leczenie w poszczególnych cyklach), przez co niemożliwa była ich weryfikacja. Dane z odnalezionej publikacji Novello 2010 dotyczące działań niepożądanych dla podtypów histologicznych są zgodne z uwzględnionymi w modelu.

4) 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. Powołano się na opinię ekspertów – wyniki badania ankietowego z 2010 r. Nie uwzględniono **kosztu preparatów G-CSF** (finansowane w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych terapii wspomagającej). Budzi to zastrzeżenia, gdyż preparaty G-CSF mogą być podawane u pewnego odsetka pacjentów w leczeniu neutropenii z gorączką i bez gorączki. Prawidłowe rozliczenie hospitalizacji oraz terapię wspomagającą polega na zsumowaniu tych świadczeń. Nieuwzględnienie kosztu G-CSF mogło wpłynąć na różnice kosztów terapii pemetreksedem i gemcytabiną, gdyż w badaniu klinicznym występowały różnice w częstości podawania tych preparatów.

5) Nie uwzględniono możliwości redukcji dawki cytostatyków. Obserwowana w badaniu JMBD intensywność dawki chemioterapii była wyższa w grupie otrzymującej PEM/CISP.

Tab. Modyfikacja dawki produktu Alimta® (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny (wg ChPL)

Modyfikacja dawki w przypadku występowania		% poprzedniej dawki	
		Alimta®	Cisplatyna
Zmiany w obrazie krwi	Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów < 500/mm ³ i najmniejsza liczba płytek ≥ 50 000/mm ³	75%	75%
	Najmniejsza liczba płytek <50 000/mm ³ bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75%	75%
	Najmniejsza liczba płytek <50 000/mm ³ oraz krwawienie ^c bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50%	50%
Innych działań toksycznych ^{ab}	Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75%	75%
	Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75%	75%
	Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50%	100%
Toksyczność neurologiczna	Nasilenie objawów wg ^a : 0-1	100%	100%
	Nasilenie objawów wg ^a : 2	100%	50%

^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute; ^b bez objawów toksyczności neurologicznej; ^c zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg CTC

6) 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).

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI ORAZ KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI PEMETREKSED + CISPLATYNA vs GEMCYTABINA + CISPLATYNA

Tab. Zestawienie kosztów oraz konsekwencji stosowania poszczególnych interwencji w leczeniu I linii pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej w 6-letnim horyzoncie czasowym (wg Tabeli 27 z AE producenta i modelu Excel)

Populacja NDRP	Chemio terapia	Koszty [PLN]						Efekty Zdrowotne	
		Terapia			Podanie	Monitorowanie	Opieka paliatywna	Zyskane lata życia [LYG]	Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY]
		I linii	II linii	ADR					
niepłaskonabłonkowy	PEM/CISP	■	■	■	■	■	■	■	■
	GEM/CISP	■	■	■	■	■	■	■	■
gruczołowy	PEM/CISP	■	■	■	■	■	■	■	■
	GEM/CISP	■	■	■	■	■	■	■	■
wielkomórkowy	PEM/CISP	■	■	■	■	■	■	■	■
	GEM/CISP	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. Wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności producenta (wg Tabel 27, 28 z AE i modelu)

Populacja NDRP	Porównywane terapie	Całkowity koszt inkrementalny [PLN]	Różnica efektów		ICER [PLN/LYG]	ICUR [PLN/QALY]
			Zyskane lata życia [LYG]	Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY]		
niepłaskonabłonkowy	PEM/CISP vs GEM/CISP	■	■	■	■	■
gruczołowy		■	■	■	■	■
wielkomórkowy		■	■	■	■	■

W przeprowadzonej z perspektywy NFZ dla 6-letniego horyzontu czasowego analizie kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności wykazano, że stosowanie **pemetreksedu** w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, **nie jest kosztowo-efektywne**, ani **kosztowo-użyteczne** w porównaniu do schematu **gemcytabina/cisplatyna**.

Wyniki analizy wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku zmiany **kosztu chemioterapeutyków** o $\pm 20\%$ w stosunku do wartości w analizie podstawowej oraz zmiany **powierzchni ciała pacjenta**. Istotny wpływ na wyniki analizy ma również zmiana maksymalnej **liczby cykli chemioterapii** (. Nie zaobserwowano przesłanek do zmian wnioskowania na temat kosztowej efektywności i użyteczności schematu PEM/CISP względem GEM/CISP.

Tab. Wyniki analizy wrażliwości (wg Tabeli 30-32 z AE producenta).

Parametr	NDRP niepłaskonabłonkowy		NDRP gruczolowy		NDRP wielkokomórkowy	
	PLN/ICER	PLN/ICUR	PLN/ICER	PLN/ICUR	PLN/ICER	PLN/ICUR
Analiza podstawowa:	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla 5% / 5%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla 0% / 0%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla 5% / 0%	■	■	■	■	■	■
Koszty świadczeń nierzeczowych -20%	■	■	■	■	■	■
Koszty świadczeń nierzeczowych +20%	■	■	■	■	■	■
Koszt chemioterapeutyków -20%	■	■	■	■	■	■
Koszt chemioterapeutyków +20%	■	■	■	■	■	■
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wg Scagliotti 2008 – wyniki dla populacji ogólnej	■	■	■	■	■	■
Powierzchnia ciała [m2] 1,5 m2	■	■	■	■	■	■
Powierzchnia ciała [m2] 2 m2	■	■	■	■	■	■
Wartości użyteczności stanu stabilny, odp.=0,6 / progresja = 0,4	■	■	■	■	■	■
Wartości użyteczności stanu stabilny, odp.=0,72 / progresja = 0,54	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy analizy [lata] = 3	■	■	■	■	■	■
Maksymalna ilość cykli terapii = 4	■	■	■	■	■	■
Maksymalna ilość cykli terapii = 5	■	■	■	■	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	■	■	■	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	■	■	■	■	■

6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Tab. Wyniki odnalezionych analiz CUA i CEA.

Publikacja	Populacja NDRP	Porównywane interwencje	Wartość inkrementalna			ICER [LYG/\$]	ICUR [\$/QALY]
			Koszty [\$]	LYG	QALY		
Klein 2009	NDRP niepłaskonabłonkowy	PEM/CISP vs GEM/CISP	4 509	0,054	0,0339	83 tys.	133 tys.
		PEM/CISP vs PAX/CBP	12 631	0,07	0,05	178 tys.	250 tys.
	Populacja ogólna	PEM/CISP vs GEM/CISP	5 072	0,048	0,028	104tys.	179,5 tys.
		PEM/CISP vs PAX/CBP	16 323	0,07	0,047	231 tys.	343,8 tys.

W analizie kosztów-efektywności i kosztów użyteczności Klein 2009 wykonanej w horyzoncie 2-letnim wykazano, że zastosowanie pemetreksedu z cisplatyną w odniesieniu do schematów gemcytabina +cisplatyna jest bardziej efektywne i użyteczne kosztowo w populacji z NDRP niepłaskonabłonkowym niż w populacji ogólnej.

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet była ocena konsekwencji finansowych z perspektywy NFZ w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® (stosowanego z cisplatyną) ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, w terapii I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IIIB lub IV) o histologii niepłaskonabłonkowej w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej, w której produkt leczniczy Alimta® jest finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w ww. wskazaniu.

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 NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**. W ramach opracowania analizowano również osobno scenariusze wynikające z finansowania ze środków publicznych farmakoterapii Alimta® tylko w przypadku chorych z określonych subpopulacji: pacjentów z gruczolakorakiem oraz z rakiem wielkokomórkowym.

Analizę wykonano przy wykorzystaniu **modelu Markowa** (założenia modelu – patrz pkt 6.2.1 niniejszego raportu), w którym uwzględniono wyniki przedstawione w AEK (efektywność schematów PEM/CISP i GEM/CISP) oraz dodatkowo wyniki dla schematu VNB/CISP stosowanego w populacji ogólnej.

Porównano koszty:

- **scenariusza istniejącego**, w którym pemetreksed jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu NDRP w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, oraz
- **scenariusza nowego**, zakładającego finansowanie pemetreksedu w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego.

Rozważono również **wariant dodatkowy**, w którym założono brak finansowania pemetreksedu ze środków publicznych.

Uwzględniono następujące **bezpośrednie koszty medyczne**, istotne z perspektywy płatnika publicznego: koszty substancji czynnych stosowanych w terapii I i II linii, koszty podania leku (chemioterapia dożylna w ramach hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym), koszty opieki paliatywnej, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty monitorowania pacjentów.

Założono, że w wyniku realizacji proponowanego Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ (w scenariuszu nowym) **nie dojdzie do zmiany wyceny punktowej pemetreksedu**. Tym samym koszt stosowania pemetreksedu z perspektywy płatnika publicznego będzie taki sam, niezależnie od strategii finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych.

Wpływ parametrów niepewnych (parametry kliniczne, kosztowe, populacja) na wyniki analizy rozpatrywano w ramach **jednoczynnikowej analizy wrażliwości** (analizowano parametry takie jak: wzrost zachorowalności na NDRP w Polsce, brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy uwzględnionymi w analizie schematami terapeutycznymi, powierzchnia ciała pacjenta, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na podstawie wyników dla ogólnej populacji pacjentów z NDRP w stadium III/IV; uwzględnienie w modelu ryzyka leukopenii, o 20% mniejsze/większe: koszty podawania chemioterapii I i II linii, koszty leczenia działań niepożądanych po chemioterapii I linii, koszt monitorowania w fazie aktywnego leczenia, koszt monitorowania po zakończeniu chemioterapii oraz koszt opieki paliatywnej) oraz **analizy scenariuszy skrajnych** (uwzględniających następujące parametry: liczebność populacji, odsetek pacjentów stosujących schemat pemetreksed + cisplatyna, odsetek pacjentów aktualnie stosujących schemat pemetreksed + cisplatyna spełniających kryterium włączenia do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w ramach scenariusza nowego).

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedłożona przez producenta analiza wpływu na budżet charakteryzuje się akceptowalną wiarygodnością, jednakże zwrócono uwagę na pewne ograniczenia.

1) W odniesieniu do danych DGL NFZ podmiot odpowiedzialny przeszacowuje liczebność populacji docelowej otrzymującej pemetreksed (aczkolwiek w oparciu o dane DGL NFZ można zauważyć trend rosnący – patrz Tabela poniżej) oraz populacji ogólnej z rozpoznaniem nowotworu płuca (patrz pkt 2.2.3 niniejszego raportu).

Tab. Liczba pacjentów otrzymujących pemetreksed – zestawienie danych z BIA producenta i danych DGL NFZ

Chemioterapia	Liczba pacjentów otrzymujących pemetreksed			
	Dane z BIA producenta – scenariusz istniejący		Dane NFZ ^b	
	NDRP	Liczebność	2009	2010
I linia leczenia	NDRP niepłaskonabłonkowy	■	■	■
Terapia podtrzymująca		■		
II linia leczenia		■		

^a oszacowanie producenta w oparciu o udziały poszczególnych interwencji stosowanych w I linii leczenia (wyniki badania kwestionariuszowego z 2010r.); ^b zestawienie substancji czynnych najczęściej stosowanych we wskazaniu wg ICD-10 C34-C34.9, które dodatkowo generowały w latach 2009-2010 najwyższe koszty; ^c wg danych z BIA producenta dla pemetreksedu w II linii leczenia i terapii podtrzymującej [49, 50].

Zastosowanie pemetreksedu finansowanego w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w określonym typie histologicznym nowotworu płuca jest sprecyzowane wyłącznie przez ChPL, tymczasem w przypadku programu terapeutycznego istnieje obowiązek przekazywania informacji sprawozdawczych do NFZ wg załącznika do umowy, co sprawia, iż **populacja leczona pemetreksedem finansowanym w ramach TPZ może być mniejsza niż populacja w Katalogu chemioterapii**, który opiera się na kodach ICD10. W oparciu o opinię eksperta założono, że „produkt leczniczy Alimta® będzie stosowany u części pacjentów aktualnie stosujących pemetreksed + cisplatyna spełniających kryterium włączenia do TPZ”. W analizie podstawowej odsetek ten przyjęto w wysokości 90% pacjentów (pacjenci niezakwalifikowani do leczenia winorelbina lub gemcytabiną), a parametr testowano w analizie scenariuszy (brak możliwości sprawdzenia wyłącznie wpływu w/w parametru).

2) Przedłożona BIA nie oszacowuje całkowitych kosztów związanych z leczeniem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (populacja ogólna). Ponieważ skuteczność kliniczną schematu pemetreksed + cisplatyna udowodniono w odniesieniu do populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym (wg ChPL: o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa), „zakres analizy wpływu na budżet **ograniczono do populacji spełniającej te kryteria histologiczne**”. Dodatkowo osobno oszacowano wydatki związane z finansowaniem terapii wyłącznie w subpopulacji z NDRP gruczołowym oraz z wielkokomórkowym. Należy zauważyć, iż w/w wyniki nie odzwierciedlają sytuacji, gdy finansowanie pemetreksedu zostaje ograniczone do podtypu wielkokomórkowego lub gruczołowego – nie przedstawiają oszczędności wynikających z zastosowania innych schematów chemioterapii w pozostałych podtypach NDRP niepłaskonabłonkowego (NOS-NDRP).

3) Wyboru technologii lekowych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o wyniki przedłożonego przez producenta badania kwestionariuszowego z 2010 r., przeprowadzonego w 3 ośrodkach klinicznych w Polsce. Wyniki te wskazywały na różnorodność terapii stosowanych w leczeniu I linii. Przyjęcie kryterium udziału w rynku na poziomie >5% przyczyniło się do wykluczenia schematów stosowanych ze zbliżoną częstością co PEM/CISP (8%): karboplatyna/gemcytabina oraz cisplatyna/etopozyd (5%).

4) BIA opiera się na przedłożonym modelu ekonomicznym, stąd należy mieć na uwadze wszelkie zastrzeżenia do modelu przedstawione w rozdziale 6.2.2. niniejszego raportu.

5) Z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej winorelbiny z cisplatyną w terapii I linii NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, w ramach BIA przeprowadzono porównanie pośrednie dla populacji ogólnej NDRP (nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej, natomiast różnice te odnotowano pod względem bezpieczeństwa). RR dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem posłużył do oszacowania % pacjentów, u których wystąpiło określone działanie niepożądane w grupie VNB/CISP, w oparciu o odsetek w grupie PEM/CISP. W porównaniu pośrednim dokonano ekstrapolacji danych z populacji ogólnej chorych z NDRP na subpopulację z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca.

Uwzględnienie w analizie działań niepożądanych związanych z terapią winorelbina z cisplatyną wynika z konieczności włączenia do analizy wpływu na budżet powyższego schematu (duży udział w rynku).

6) Założono, iż zmiana sposobu finansowania z KCh na TPZ nie wpłynie na czynniki takie jak: wycena punktowa pemetreksedu oraz koszt podania (zmieni się tylko rodzaj świadczenia wykazywanego przez świadczeniodawców).

7) Wg producenta „ponieważ **koszty monitorowania** chorych w trakcie leczenia w ramach hipotetycznego Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ są parametrem niepewnym (nie wiadomo jaka będzie wycena kosztów monitorowania) można przyjąć dwa podejścia – albo wziąć pod uwagę średnią wycenę monitorowania w ramach innych programów onkologicznych (jak uczyniono w ramach AE i BIA) albo założyć, że koszt monitorowania w Programie Terapeutycznym będzie taki sam, jak w przypadku leczenia chorych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”. Oszacowany na podstawie badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych średni koszt monitorowania jest wyższy w KCh niż w TPZ. Należy zwrócić uwagę na fakt niekonsekwencji pod względem przyjętego założenia w odniesieniu do pozostałych analiz BIA dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny dla preparatu Alimta® [49, 50].

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

WARIANT PODSTAWOWY BIA – finansowanie pemetreksedu w ramach KCh vs TPZ (populacja z rakiem niepłaskonabłonkowym)

Tab. Wyniki BIA – populacja z NDRP niepłaskonabłonkowym (wg Tabel 39- 41 z analizy BIA producenta).

Populacja		Scenariusz	Koszt [mln PLN] ^b		
NDRP	Liczba pacjentów ^a		I rok	II rok	III rok
niepłasko nabłonkowy	■	scenariusz istniejący	■	■	■
		scenariusz nowy	■	■	■
		Koszt inkrementalny	■	■	■

^apacjenci rozpoczynający terapię I linii w danym roku; ^bwyniki zaokrąglone

W wyniku **podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania produktu leczniczego Alimta®** ze środków publicznych (z Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na Terapeutyczny Program zdrowotny) koszty związane z finansowaniem terapii I linii (pemetreksed, gemcytabina, winorelbina) u pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV o histologii niepłaskonabłonkowej **zmniejszą się** o około ■ w każdym z 3 lat objętych analizą (oszczędności z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia).

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, że w populacji z NDRP niepłaskonabłonkowym:

- W **scenariuszu minimalnym** oszczędności płatnika z tytułu finansowania pemetreksedu w ramach TPZ wyniosą około ■ w 1 roku analizy oraz około ■ w kolejnych latach,
- W **scenariuszu maksymalnym** około ■ w każdym z trzech lat objętych analizą.

Analiza wrażliwości: największy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku zmiany kosztów monitorowania w fazie aktywnego leczenia. Zwiększenie ich o 20% spowoduje, że objęcie pemetreksedu finansowaniem ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia będzie generować dodatkowe koszty z punktu widzenia płatnika publicznego w wysokości ■ rocznie. Zmiany pozostałych parametrów nie miały wpływu na wyniki analizy lub wpływ ten był niewielki.

WARIANT PODSTAWOWY BIA – finansowanie pemetreksedu w ramach KCh vs TPZ
(populacja z rakiem gruczolowym oraz z rakiem wielkokomórkowym)

W ramach opracowania analizowano również osobno scenariusze wynikające z finansowania ze środków publicznych farmakoterapii Alimta® **wyłącznie w przypadku** chorych z określonych subpopulacji: **pacjentów z gruczolakorakiem oraz z rakiem wielkokomórkowym.**

Tab. Wyniki BIA – populacja z rakiem gruczolowym i wielkokomórkowym (wg Tabel 42- 47 z BIA producenta).

Populacja		Scenariusz	Koszt [mln PLN] ^b		
NDRP	Liczba pacjentów ^a		I rok	II rok	III rok
gruczolowy	■	scenariusz istniejący	<i>Finansowanie PEM, GEM, VNB w ramach KCh</i>		
		scenariusz nowy	<i>Finansowanie PEM w ramach TPZ, a GEM i VNB w ramach KCh</i>		
		Koszt inkrementalny	<i>finansowanie PEM w ramach KCh vs. TPZ</i>		
wielkokomórkowy	■	scenariusz istniejący	<i>Finansowanie PEM, GEM, VNB w ramach KCh</i>		
		scenariusz nowy	<i>Finansowanie PEM w ramach TPZ, a GEM i VNB w ramach KCh</i>		
		Koszt inkrementalny	<i>finansowanie PEM w ramach KCh vs. TPZ</i>		

W wyniku **podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania produktu leczniczego Alimta®** ze środków publicznych (z Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na Terapeutyczny Program Zdrowotny) koszty związane z finansowaniem terapii I linii (pemetreksed, gemcytabina, winorelbina) u pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV o **histologii gruczolowej zmniejszą się** o około ■ w każdym z 3 lat objętych analizą (oszczędności z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia).

Natomiast w przypadku rozpatrywania wyłącznie populacji z NDRP w stadium IIIB lub IV o **histologii wielkokomórkowej** oszczędności płatnika publicznego wyniosą około ■ w każdym z 3 lat objętych analizą.

WARIANT DODATKOWY BIA – finansowanie pemetreksedu w ramach KCh vs brak finansowania
(populacja z rakiem niepłaskonabłonkowym)

Tab. Nakłady płatnika publicznego oraz koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego i istniejącego (wg Tabel 66-68 z analizy BIA producenta).

Populacja		Scenariusz	Koszt [mln PLN] ^b		
NDRP	Liczba pacjentów ^a		I rok	II rok	III rok
niepłaskonabłonkowy	■	scenariusz istniejący	<i>Finansowanie PEM, GEM, VNB w ramach KCh</i>		
		scenariusz nowy	<i>Niefinansowanie PEM; finansowanie GEM i VNB w ramach KCh</i>		
		Koszt inkrementalny	<i>finansowanie PEM w ramach KCh vs. TPZ</i>		

^apacjenci rozpoczynający terapię I linii w danym roku

W wyniku **podjęcia decyzji o zaprzestaniu finansowania produktu leczniczego Alimta®** ze środków publicznych, koszty związane z finansowaniem terapii I linii u pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV o histologii niepłaskonabłonkowej **zmniejszą się** o około ■ w każdym z 3 lat objętych analizą (oszczędności z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia).

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

Cytaty z analizy producenta:

„Stosowanie produktu leczniczego Alimta® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) w przypadku podawania pemetreksedu, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne, jak w przypadku innych rodzajów chemioterapii. (...) Uważa się, że decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego produktu leczniczego, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia itp.). Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Alimta® nie powinna wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia.”

„decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka. (...) Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana (pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV, o histologii niepłaskonabłonkowej).”

„Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię. Mając na uwadze specyfikę analizowanego stanu chorobowego, należy się spodziewać dużej korzyści klinicznej wśród małej grupy pacjentów.”

Pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej „nie powinna powodować problemów społecznych (..), poprawi poziom satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi drogiego leku, nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjenta z analizowanej populacji, nie będzie wywoływać lęku, nie spowoduje ani nie zmieni stygmatyzacji, nie będzie generować dylematów moralnych oraz problemów dotyczących płci czy rodzinnych. Stosowanie produktu leczniczego Alimta® nie wymaga szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; nie wymaga również zapewnienia pacjentowi poufności postępowania.” Podmiot odpowiedzialny nie zidentyfikował przeciwników decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Alimta® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego.

Źródło: AW-4

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Cytat z analizy producenta:

Podmiot odpowiedzialny za produkt Alimta®, firma Eli Lilly Polska Sp. z o.o., **wnioskuje o** „ zmianę sposobu finansowania leku ze środków publicznych tj. (...) o rozpoczęcie **finansowania preparatu ze środków publicznych** w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w **terapeutycznych programach zdrowotnych**, co pozwoli utrzymać dostępność pacjentów do tej farmakoterapii.” „Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia sugerują, że realizacja nowego scenariusza (finansowanie produktu leczniczego Alimta® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia) przyniesie oszczędności dla budżetu płatnika publicznego.”

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 tylko około 4 500 – grupa pacjentów korzystających z leczenia nie jest liczna;
- wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie produktu leczniczego Alimta® znacząco wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania gemcytabiny z cis platyną (...).”

Tab. Wyniki analizy SWOT (ang. Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats) dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w analizowanym wskazaniu (wg Tabeli 36 z AE oraz Tabeli 84 z BIA producenta)

Parametr	Wyniki analizy
Analizowana decyzja	<ul style="list-style-type: none"> • Realizacja terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ uwzględniającego zastosowanie pemetreksedu (Alimta®) w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu I linii zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej. • Finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu Alimta® (pemetreksed) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki: finansowania w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • znaczne korzyści zdrowotne wśród małej liczby pacjentów (wymierna poprawa wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji), • oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy lepszym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do stosowania gemcytabiny Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. • spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r.: wpływ na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych, progresji związanych z obniżoną jakością życia, wpływ na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje częstotliwość występowania zgonu oraz progresji wśród analizowanych pacjentów), przedłużenie życia pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi wśród pacjentów z analizowanej populacji), • zwiększenie dostępu pacjenta do ocenianej interwencji, • stosowanie pemetreksedu w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego wiąże się z oszczędnościami z punktu widzenia płatnika publicznego, • finansowanie farmakoterapii pemetreksedem ze środków publicznych w ramach TPZ umożliwi kontrolę płatnikowi publicznemu w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany i finansowany ze środków publicznych. Finansowanie substancji czynnych w TPZ oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach programu oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Wszystko to pozwoli płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie pemetreksedem niż kontynuacja finansowanie tego leku w ramach Katalogu chemioterapii, • brak dodatkowych kosztów dla finansowania w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> • wysoki koszt stosowania predysponujący zastosowanie ocenianej technologii w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, • konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach – stworzenie TPZ

Parametr	Wyniki analizy
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych, zapewnienie równego dostępu do świadczeń, zwiększenie poziomu satysfakcji analizowanych pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi drogiego leku brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, lepszą kontrolą płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich pemetreksed będzie finansowany ze środków publicznych oraz kontrola wydatków w przypadku finansowania pemetreksedu w TPZ niż kontynuacja finansowanie w ramach Katalogu chemioterapii, finansowanie w ramach TPZ zapewni jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia pemetreksedem oraz kryteria monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie (ujednolicenie praktyki klinicznej),
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja finansowania ocenianej interwencji w ramach Katalogu substancji czynnej stosowanych w chemioterapii nowotworów teoretycznie stwarza możliwość nadużywania analizowanej technologii medycznej

Źródło:AW-3, AW-4

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tab. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych pemetreksedu w I linii leczenia NDRP wskazane przez ekspertów klinicznych.

Forma finansowania	Ekspert
KCh	„/ - /”
PT	<p>„Finansowanie z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą innych niż płaskonabłonkowy typów histologicznych jest uzasadnione ze względu na wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> systematycznego przeglądu (Goffin J, Lacchetti Ch, Ellis PM i wsp. First line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. <i>J Thorac Oncol</i> 2010; 5: 260-274) oraz metaanalizy (Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB i wsp. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. <i>J Thorac Oncol</i> 2007; 2: 845-853) badań z losowym doбором chorych, które do wykazały znamienne poprawę pod względem wskaźników przeżycia chorych poddawanych chemioterapii z udziałem cytotoksycznych leków trzeciej generacji w porównaniu do objawowego leczenia; analizy podgrup w badaniu z losowym doбором chorych (Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26: 3543-3551), który wykazała większą skuteczność pemetreksedu w przypadku stosowania u chorych z przewagą w nowotworze niepłaskonabłonkowych typów histologicznych (rak gruczołowy i rak wielkokomórkowy).”
Ekspert nie wskazał formy finansowania	<p>„W jednym badaniu klinicznym III fazy w analizie podgrup zastosowanie pemetreksedu w skojarzenie z cisplatyną u chorych na raka innego niż płaskonabłonkowy związane było z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia porównaniu do leczenia schematem zawierającym gemcytabinę z cisplatyną. (Scagliotti i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2008;; 26: 3543-51).”</p>
KCh	„/ - /”
PT	<p>„Finansowanie z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanego w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z typem histologicznym innym niż rak płaskonabłonkowy jest uzasadnione ze względu na wyniki: badania klinicznego III fazy z randomizacją i analizy podgrup (typ histologiczny) (Scagliotti G i wsp. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26: 3543-3551), które wykazało większą skuteczność pemetreksedu (wydłużenie PFS) u chorych z rozpoznaym rakiem niepłaskonabłonkowym (rak gruczołowy i rak wielkokomórkowy). Zależności i takiej nie wykazano dla raka płaskonabłonkowego.</p>

	Dwie meta analizy wykazały korzyść z zastosowania w chemioterapii I linii cytostatyków nowej generacji (Goffin J i wsp. J Thorac Oncol 2010; 5: 260-274 oraz Baggstrom MQ i wsp. J Thorac Oncol 2007; 2: 845-853)."
KCh	<i>Ekspert nie wskazał argumentów</i>
PT	„Nadzór nad prawidłowym kwalifikowaniem chorych do leczenia z rozpoznaniem rakiem niepłaskonabłonkowym, szczególnie gruczolowym. W tej grupie chorych prawdopodobne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz czasu przeżycia do progresji. Dostępność do terapii uzależniona wyłącznie od kryteriów kwalifikacyjnych. Potencjalnie mniejsza toksyczność leczenia.”

^a zgłoszono konflikt interesów

Tab. Argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych pemetreksedu w I linii leczenia NDRP wskazane przez ekspertów klinicznych.

Forma finansowania	Ekspert
KCh	„/ - /”
PT	„Przeciw finansowaniu z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą innych niż płaskonabłonkowy typów histologicznych przemawiają wyniki badania z losowym doбором chorych (Gronberg i wsp. J Clin Oncol 2009; 27: 3217-3224), które nie wykazało większych korzyści z zastosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatiną u chorych z rozpoznaniem nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych nowotworu.”
<i>Ekspert nie wskazał formy finansowania</i>	„Wyższość pemetreksedu nad gemcytabiną nie jest potwierdzona dowodem I stopnia. Efekt ten obserwowano jedynie w analizie podgrup, ponadto w innym badaniu skuteczność gemcytabiny i pemetreksedu – oba leki w skojarzeniu z karboplatiną - była podobna (Grønberg BH i wsp. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:3217-24). Leczenie pemetreksedem jest bardzo kosztowne.”
KCh	„/ - /”
PT	„Przeciw finansowaniu z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca przemawiają wyniki badania III fazy z randomizacją (Gronberg i wsp. J Clin Oncol 2009; 27: 3217-3224), w którym nie wykazało korzyści z zastosowania pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatiną u chorych z typem niepłasko nabłonkowym raka płuca.”
KCh	<i>Ekspert nie wskazał argumentów</i>
PT	„Brak argumentów przeciw”

^a zgłoszono konflikt interesów

Tab. Stanowiska własne ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ze środków publicznych pemetreksedu w I linii leczenia NDRP.

Ekspert	Stanowisko własne
	<p>„Finansowanie z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakoraka lub wielokomórkowego raka oraz nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych; • klinicznego zaawansowania w stopniach IIIB (poza możliwościami radiochemioterapii lub radioterapii) lub IV; • wieku powyżej 18. roku życia; • sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • nieobecności innych chorób o istotnym klinicznie znaczeniu; • chorobowych zmian, które są możliwe do zmierzenia (w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania); • prawidłowej czynności szpiku kostnego (liczba granulocytów $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$, liczba trombocytów $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$);

	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny < 1,5 x górnej granicy normy, klirens kreatyniny ■ 45ml/min); • prawidłowej czynności 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); • nieobecności przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12).”
	<p>„Wydłużenie mediany całkowitego przeżycia o około 2 miesiące obserwowane w badaniu Scagliotti i wsp. (poz. 1 w załączonym wykazie) stanowi istotny i rzadko obserwowany efekt w zaawansowanym raku płuca. Uważam za uzasadnione finansowanie tego schematu u wybranych chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy. Konkretnie kryteria kwalifikacji chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca do paliatywnej chemioterapii zawarte są w załączniku [patrz Jassem 2010: Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i ośliwego międzybłoniaka opłucnej – <i>przyp. Analityka</i>].” Jednocześnie prof. podkreślił, iż „Moja opinia dotyczy wyłącznie klinicznej wartości leków, bowiem nie znam ich wskaźników farmakoekonomicznych dla Polski”</p>
	<p>„Finansowanie z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanej w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznania gruczolowego lub wielokomórkowego raka płuca; • stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu • wieku powyżej 18. roku życia; • sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • możliwości obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu RECIST 1.1 w badaniu tomografią komputerową; • prawidłowej czynności szpiku kostnego (liczba granulocytów ■ 1 500/mm³, liczba trombocytów ■ 100 000/mm³); • prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny < 1,5 x górnej granicy normy, klirens kreatyniny ■ 45ml/min); • prawidłowej czynności 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); • braku przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12); • braku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.”
	<p>„Zgodne z pkt 1a” (<i>patrz Tabela - Argumenty za finansowaniem – przyp. Analityka</i>)</p>

^a zgłoszono konflikt interesów

Źródło: AW-11- AW-14

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

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. Oceny należy dokonać z rozważeniem przeniesienia substancji czynnej pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Niniejszy raport dotyczy terapii I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym pemetreksedu, w I linii substancję tą stosuje się w skojarzeniu z cisplatyną w NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

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

rekomenendacje finansowe pochodzą z 5 instytucji z 4 krajów, z czego negatywna jest 1 (Australia). Wskazują one na wysoki współczynnik kosztów-efektywności dla pemetreksedu i konieczność zmniejszenia kosztu tej substancji. 6 instytucji rekomenduje ograniczenie populacji docelowej pemetreksedu do pacjentów z NDRP o histologii gruczołowej bądź wielkokomórkowej, 1 nie zaleca zawężenia m.in. ze względu na niewystarczające dowody potwierdzające taką strategię.

Analiza kliniczna

Analiza została wykonana w celu określenia efektów klinicznych stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną w terapii **I linii NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**, w porównaniu do wybranych komparatorów (schemat chemioterapii oparty na gemcytabinie i cisplatynie, winorelbina i cisplatynie oraz docetakselu i cisplatynie).

- **Pemetreksed+cisplatyna vs. Gemcytabina+cisplatyna:**

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

W analizie bez podziału na podtypy histologiczne NDRP nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną a grupą przyjmującą gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną dla punktów końcowych: **całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)**. Zaobserwowano, że **ryzyko zgonu w czasie 24 miesięcy** od rozpoczęcia leczenia w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną było **istotnie niższe** niż w grupie przyjmującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku zgonu w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ani w ryzyku niewystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wykazano **istotne statystycznie** różnice na korzyść pemetreksedu stosowanego z cisplatyną względem gemcytabiny w schemacie z cisplatyną w punktach końcowych: **przeżycie całkowite bez działań niepożądanych 3/4 i 4 stopnia związanych z leczeniem, przeżycie całkowite bez wybranych działań niepożądanych 3/4 stopnia związanych z leczeniem oraz braku przeżycia 1-rocznego bez działań niepożądanych 3/4 stopnia**. Ponadto analizie bezpieczeństwa bez podziału na typy histologiczne NDRP w grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do grupy przyjmującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną zaobserwowano **istotnie niższy** odsetek pacjentów, u których wystąpiły: **niedokrwistość, neutropenia, leukopenia** (różnica istotna statystycznie tylko dla stopnia 3 i 4), **trombocytopenia, neuropatia nerwów czuciowych, łysienie** oraz **istotnie wyższy** odsetek pacjentów, u których wystąpiły: **nudności** (różnica istotna statystycznie tylko dla stopnia 3 i 4), **jadłowstręt, zwiększenie stężenia kreatyniny**.

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

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

- **Pemetreksed+cisplatyna vs. winorelbina+cisplatyna:**

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

W grupie przyjmującej pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do grupy przyjmującej winorelbina w skojarzeniu z cisplatyną występuje **istotnie niższe** ryzyko następujących działań

niepożądanych 3 lub 4 stopnia: **neutropenia, niedokrwistość**. Istotnie rzadziej w grupie otrzymującej schemat pemetreksed + cisplatyna obserwuje się również: łysienie, neuropatię i konieczność transfuzji płytek krwi. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść chemioterapii pemetreksed + cisplatyna wykazano w punkcie końcowym: **trombocytopenia**.

Analiza ekonomiczna

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

Pemetreksed+cisplatyna vs. Gemcytabina+cisplatyna:

- NDRP niepłaskonabłonkowy
Wykazano, że stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, **o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, nie jest kosztowo-efektywne** (ICER ██████████ PLN/LYG), ani **kosztowo-użyteczne** (ICUR ██████████ PLN/QALY) w porównaniu do schematu **gemcytabina/cisplatyna**.
- NDRP gruczołowy
Wykazano, że stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, **podtyp gruczołowy, nie jest kosztowo-efektywne** (ICER ██████████/LYG), ani **kosztowo-użyteczne** (ICUR ██████████ PLN/QALY) w porównaniu do schematu **gemcytabina/cisplatyna**.
- NDRP wielkokomórkowy
Wykazano, że stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, podtyp wielkokomórkowy, **jest kosztowo-efektywne** (ICER ██████████ PLN/LYG), oraz **nie jest kosztowo-użyteczne** (ICUR ██████████ PLN/QALY) w porównaniu do schematu **gemcytabina/cisplatyna**.

W analizie wrażliwości nie zaobserwowano przesłanek do zmian wnioskowania na temat kosztowej efektywności i użyteczności schematu PEM/CISP względem GEM/CISP. Największy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku zmiany **kosztu chemioterapeutyków** o $\pm 20\%$ w stosunku do wartości w analizie podstawowej oraz zmiany **powierzchni ciała pacjenta**. Istotny wpływ na wyniki analizy ma również zmiana maksymalnej **liczby cykli chemioterapii**.

Pemetreksed+cisplatyna vs. Winorelbina+cisplatyna lub Docetaksel+cisplatyna:

Z uwagi na brak możliwości porównania terapii pemetreksedem z cisplatyną oraz winorelbiny z cisplatyną lub docetakselu z cisplatyną w populacji pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym, nie przeprowadzono analizy dla w/w porównań. Nie wykonano również zestawienia kosztów powyższych terapii.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

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

W **wariancie podstawowym** analizy BIA porównano koszty finansowania pemetreksedu, gemcytabiny i winorelbiny w ramach katalogu chemioterapii z kosztami finansowania tych substancji przy założeniu finansowania pemetreksedu w ramach programu terapeutycznego. W wyniku **podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania produktu leczniczego Alimta®** ze środków publicznych koszty związane z finansowaniem terapii I linii (pemetreksed, gemcytabina, winorelbina) u pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV o histologii niepłaskonabłonkowej **zmniejszyła się** o około ██████████ w każdym z 3 lat objętych analizą, co wynika z przyjęcia założenia o zmniejszeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia pemetreksedem przy określonych kryteriach włączenia do programu oraz mniejszym koszcie monitorowania. Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z NDRP gruczołowym i wielkokomórkowym (koszty inkrementalne wynoszą odpowiednio ██████████).

Wyniki **wariantu dodatkowego** analizy BIA wykazały, iż **podjęcie decyzji o zaprzestaniu finansowania produktu leczniczego Alimta®** ze środków publicznych sprawi, iż koszty związane z finansowaniem terapii I linii u pacjentów z NDRP w stadium IIIB lub IV o histologii niepłaskonabłonkowej **zmniejszyła się** o około ██████████ w każdym z 3 lat objętych analizą (oszczędności z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia).

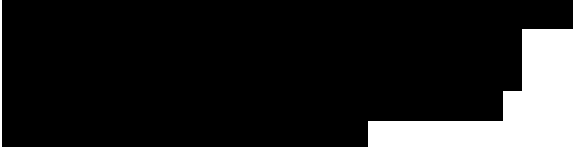
8. Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.
2. Didkowska J et. al. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025r. Warszawa 2009
3. Krzakowski M., R. Dziadziuszko, J. Jassem, W. Olszewski, T. Orłowski, M. Reinfuss, K. Roszkowski-Śliż, W. Rzyman Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, ViaMedica 2009.
4. Jassem J., K. Drosik, R. Dziadziuszko, R. Kordek, J. Kozielski, D. Kowalski, M. Krzakowski, J. Nikliński, W. Olszewski, T. Orłowski, R. Ramlau, K. Roszkowski-Śliż, Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych NOWOTWORY Journal of Oncology, 2007, vol. 57 Number 6; 711–718
5. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 418–431
6. Szczeklik A et al, Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
7. Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk, 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>.
8. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–419
9. Wrona A. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009, tom 5, nr 6, 250–260
10. Krzakowski M., Kowalski D. Nowe leki w chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia – rzeczywiste korzyści. *Współczesna Onkologia* (2001) vol. 5; 6 (278–284)
11. Bagstrom M. Third-Generation Chemotherapy Agents in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology • Volume 2, Number 9, September 2007*
12. Scagliotti GV. 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(21):3543-3551.
13. Scagliotti GV. Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemotherapy-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*, 2007 ; 2(8):306.
14. Scagliotti GV. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*, 2009; 14(3):253-263.
15. Yang CH. Efficacy and safety of cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine as first-line treatment in East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an exploratory subgroup analysis of a phase III trial. *J Thorac Oncol*, 2010; 5(5):688-95.
16. Scagliotti GV, Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer*, 2009; 45(13):2298-303.
17. Syrigos KN, Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2010; 21(3):556-61.
18. Scagliotti GV, Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011; 6(1):64-70.
19. Syrigos KN, Retrospective analysis of safety and efficacy outcomes for elderly patients in the randomized phase iii trial of cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, 2008; 19 (Suppl 9):115.
20. Scagliotti GV, Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2002; 20:4285-4291.
21. Scagliotti GV, The role of histology with common first-line regimens for advanced non-small cell lung cancer: a brief report of the retrospective analysis of a three-arm randomized trial. *J Thorac Oncol*, 2009; 4(12):1568-71.
22. Manegold C, Gatzemeier U, von Pawel J i wsp.: Front-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with MTA (LY231514, Pemetrexed disodium, ALIMTA™) and cisplatin: A multicenter phase II trial. *Ann Oncol*, 2000; 11(4):435-440.
23. Sheperd FA, Dancey J, Arnold A i wsp.: Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer*, 2001; 92:595-600.
24. Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V i wsp.: Single-Agent Pemetrexed or Sequential Pemetrexed/Gemcitabine as Front-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Elderly Patients or Patients Ineligible for Platinum-Based Chemotherapy: A Multicenter, Randomized, Phase II Trial. *J Thorac Oncol*, 2007; 2:221-229.
25. Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C i wsp.: Multitargeted antifolate LY231514 as firstline chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*, 1999; 17:1194-1199.
26. Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L i wsp.: Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2002; 13:737-741.
27. Grønberg BH, . Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27(19):3217-3224
28. Scagliotti. Clinical Study Summary: H3E-MC-JMDB 2008. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3451_0.pdf
29. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Postmarketing Reviews - Volume 1, Number 3, Spring 2008.
30. Alimta (pemetrexed). European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public. EMA/19838/2011; EMEA/H/C/000564.
31. Zielinski CC, Tolerability of pemetrexed versus placebo as a maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: Evidence from a large randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26(15S).
32. Manegold C, Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009; 9(9):1195-1200.
33. Niyikiza C, Pemetrexed safety and dosing strategy. *Seminars in Oncology*, 2002; 29(6Suppl 18): 24-29.
34. Kurata T, Pemetrexed-induced edema of the eyelid. *Lung Cancer*, 2006; 54(2):241-2.

35. D'Angelo, A case series of dose-limiting peripheral edema observed in patients treated with pemetrexed. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(3):624-6.
36. Porta. Acute renal failure associated with Pemetrexed (Alimta®). *Nefrología* 2009;29(6):610-611.
37. Tiseo M. Typhlitis during second-line chemotherapy with pemetrexed in non-small cell lung cancer (NSCLC): A case report. *Lung Cancer* Volume 65, Issue 2, Pages 251-253
38. Shvartsbeyn M. Pemetrexed-Induced Typhlitis in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 3, Number 10, October 2008
39. Lorient Y, Pemetrexed-induced pneumonitis: a case report. *Clin Lung Cancer*. 2009 Sep;10(5):364-6.
40. Stavroulopoulos. Interstitial nephritis and nephrogenic diabetes insipidus in a patient treated with pemetrexed. *Informa Healthcare - Renal Failure* - 32(8):1000
41. Bastos. Pemetrexed-Induced Fluid Retention. *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 5, Number 5, May 2010
42. ERG: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1875.pdf>
43. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp.: The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 1997; 50:683-691.
44. Julka PK, Doval DC, Gupta S, Rath GK. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines. *Br J Radiol*. 2008 Jun;81(966):444-9. Epub 2008 Mar 3.
45. FDA. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007
46. Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM, et al. Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 1404-1414.
47. Hanna. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1589-97.
48. Novello. Safety and resource utilization by non-small cell lung cancer histology: results from the randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct;5(10):1602-8.
49. ██████████ 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. Centrum HTA. 2011 (**dane niepublikowane**)
50. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w terapii podtrzymującej zaawansowanego/ przerzutowego (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w Polsce. Centrum HTA. 2011 (**dane niepublikowane**)

9. Załączniki

- AW-1. analiza problemu decyzyjnego dla preparatu Alimta® (pemetreksed) - 2011
- AW-2. analiza efektywności klinicznej dla preparatu Alimta® (pemetreksed) -2011
- AW-3. analiza ekonomiczna dla preparatu Alimta® (pemetreksed) - 2011
- AW-4. analiza wpływu na budżet dla preparatu Alimta® (pemetreksed) -2011
- AW-5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta®
- AW-6. ocena formalna zgodności z wytycznymi oceny technologii medycznych
- AW-7. protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych
- AW-8. korespondencja
- AW-9. projekt terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
- AW-10. dane NFZ i opinia Prezesa NFZ

- 
- AW-16. RCT JMBD - Scagliotti 2008
 - AW-17. RCT JMBD – Scagliotti 2009a
 - AW-18. RCT JMBD - Scagliotti 2009b
 - AW-19. RCT JMBD – Yang 2010
 - AW-20. RCT JMBD – Novello 2010
 - AW-21. RCT Scagliotti 2002
 - AW-22. RCT Schiller 2002
 - AW-23. rekomendacja kliniczna – Polska PGE 2010
 - AW-24. rekomendacja kliniczna – Polska PUO 2009
 - AW-25. rekomendacja kliniczna – USA NCCN 2011
 - AW-26. rekomendacja kliniczna – USA ASCO 2010
 - AW-27. rekomendacja kliniczna – USA NCI 2011
 - AW-28. rekomendacja kliniczna – Europa ESMO 2010
 - AW-29. rekomendacja kliniczna – Wielka Brytania NICE 2009
 - AW-30. rekomendacja kliniczna – Francja Prescrire 2008
 - AW-31. rekomendacja kliniczna – Hiszpania SAS 2009
 - AW-32. rekomendacja kliniczna – Holandia CVZ 2009
 - AW-33. rekomendacja kliniczna – Włochy UVEF 2010
 - AW-34. rekomendacja finansowa – Francja HAS 2008
 - AW-35. rekomendacja finansowa – Szkocja SMC 2010
 - AW-36. rekomendacja finansowa – Australia PBAC 2009
 - AW-37. rekomendacja finansowa – Australia WATAG 2009
 - AW-38. rekomendacja finansowa – Nowa Zelandia PTAC 2008