



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport Nr: AOTM-OT-0443

Warszawa, czerwiec 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

- [REDACTED] – Dział Raportów i Oceny Raportów, Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT), Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)
- [REDACTED] (weryfikacja strategii wyszukiwania, 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:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska zapisano pogrubioną czcionką.

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

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

W nieniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wykorzystano także stanowisko uzyskane od [REDACTED] (opinia z dnia 7.03.2011 r. otrzymana 15.03.2011 r.). **Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.**

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 (1 year overall survival rate) – jednoroczne przeżycie

AE – analiza ekonomiczna

AEK – analiza efektywności klinicznej

ALT - Aminotransferaza alaninowa

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AST - Aminotransferaza asparaginianowa

APD – Analiza problemu decyzyjnego

BIA – analiza wpływu na budżet płatnika

BSC – najlepsze leczenie wspomagające

CISP – cisplatylna

DOC – docetaksel

DRP – drobnokomórkowy rak płuca

ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR – Epidermal growth factor receptor - Receptor naskórkowego czynnika wzrostu

ERL – erlotynib

FN – gorączka neutropeniczna (*febrile neutropenia*)

G-CSF - (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) - Czynniki wzrostu granulocytów

GEF – gefitynib

GEM – gemcytabina

ICER -(Incremental Cost – Effectiveness Ratio) - Inkrementalny współczynnik kosztów – efektywności

ICUR - (Incremental Cost – Utility Ratio) - Inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności

IKT – inhibitor kinazy tyrozynowej

i.v. – dożylnie

KCh – *Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów*

LY - (Life years) - Lata życia

LYG - (Life Years Gained) - Zyskane lata życia

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (*non-small cell lung cancer*)

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

MZ – Ministerstwo Zdrowia

OR – odpowiedź na leczenie (overall response)

OS – całkowite przeżycie (overall survival)

PFS - (Progression-Free Survival) - Przeżycie wolne od progresji

PSA - (Probabilistic Sensitivity Analysis) - Probabilistyczna analiza wrażliwości

PZ/TPZ – terapeutyczny program zdrowotny

p.o. – doustnie

PS – stan ogólny pacjenta (*performance status*)

PT – terapeutyczny program zdrowotny

RCT – randomizowane badanie kliniczne

QALY -(Quality – Adjusted Life Years) - Lata życia skorygowane jakością

QoL - (Quality of Life) - Jakość życia

SAE – poważne działania niepożądane (*Serious Adverse Event*)

VNB – winorelbina

TTP - (Time To Progression) - Czas do wystąpienia progresji

WHO - (World Health Organization) - Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	8
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	15
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	15
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	17
2.3.1.	Interwencje	17
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	18
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	18
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	19
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	19
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	19
2.3.2.	Komparatory.....	21
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	21
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję.....	21
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	22
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	23
3.	Opinie ekspertów i Prezesa NFZ	23
3.1.	Opinie ekspertów w sprawie zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego	26
3.2.	Opinia Prezesa NFZ.....	26
3.3.	Uwagi analityków.....	28
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	29
4.1.	Rekomendacje kliniczne	29
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	33
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	34
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	35
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	35
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	36
6.1.	Analiza kliniczna	36
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	36
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	38
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	42
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	42
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	42
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje	49
6.1.3.1.3.	Bezpieczeństwo.....	51
6.1.3.1.3.1.	Informacje z raportu	51
6.1.3.1.3.2.	Inne odnalezione informacje	56
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	58
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	58
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	61
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	63
6.2.3.1.	Informacje z raportu.....	63
6.2.3.2.	Inne odnalezione informacje	66
6.2.4.	Metodologia oceny	67
6.2.5.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	68
6.2.6.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	70
6.2.6.1.	Informacje z raportu.....	70
6.2.7.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	71
7.	Podsumowanie	74
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	74
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	74
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	77

8. Piśmiennictwo.....	81
9. Załączniki	85

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

10-01-05 znak pisma: MZ-PLE-460-8365-141/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®) – II linia leczenia

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

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

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

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

Zgodnie z pismem Ministerstwa Zdrowia z dnia 9 listopada 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-PL-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 (II 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 na podstawie pisma [redacted] 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 przesłanych 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. Erlotynib (ROCHE REGISTRATION)
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&url=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** ([REDAKTOWANE] 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.

Źródło: AW-1

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). Ten typ nowotworu występuje około 3-4 razy częściej w populacji mężczyzn.

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 w średnim wieku (44% zgonów).

Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie tym nowotworem występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. W populacji kobiet najwyższe zagrożenie tym nowotworem obserwuje się u kobiet w siódmej dekadzie życia (około 85-88/105). [108]

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 2025r.) przy jednoczesnym wzroście liczby zgonów z tego powodu (z 16 643 w 2006 roku do 23 800 w 2020r.). Wśród mężczyzn w średnim wieku (35-69 lat) prognozuje się znaczny spadek umieralności (124/10⁵ w 2006 vs. 76/10⁵ w 2025r.). W najstarszej grupie wiekowej nadal należy spodziewać się wzrostu umieralności.

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. (38/10⁵), szacunek na rok 2025 wskazuje, iż współczynnik umieralności może zwiększyć się do 55/10⁵, 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.[25]

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.

Dotychczasowe próby stosowania badań przesiewowych lub farmakologicznego zapobiegania w celu zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca okazały się nieskuteczne, przy czym kontynuowane są prospektywne badania z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej. W związku z tym zasadnicze znaczenie ma pierwotna profilaktyka, która polega na całkowitej eliminacji narażenia na działanie składników dymu tytoniowego.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne stanowiące około 95% wszystkich raków płuca:

1. drobnokomórkowy – DRP (ok. 15%)
2. rak niedrobnokomórkowy - NDRP,
 - rak płaskonabłonkowy (ok. 30%),
 - 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 wieloogniskowy 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.

Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca obejmuje:

- ocena guza pierwotnego przy użyciu metod diagnostycznych tj.: bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR Badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- ocena węzłów chłonnych przy użyciu metod diagnostycznych tj.: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET–KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, EUS (przezprzełykowa ultrasonografia), EBUS (endobronchial ultrasonography — przezoskrzelowa ultrasonografia);
- ocena narządów odległych przy użyciu metod diagnostycznych tj.: 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.

Określenie zaawansowania raka płuca obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM-UICC (*International Union Against Cancer; UICC 2009*).

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

U chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu, w zależności od stopnia zaawansowania, prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia wynosi 20-70%, a najczęstszą formą niepowodzenia, niezależnie od stopnia zaawansowania, jest rozsiew nowotworu.

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 do leczenia operacyjnego.

Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemio-terapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzoskrzelowych.

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP:

powinna być stosowana u chorych spełniających następujące kryteria:

- 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 2-lekowych schematów zawierających cisplatynę w połączeniu z chemioterapeutykiem III generacji (winorelbina, gemcytabina docetaksel, paklitaksel). 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 skojarzenia cisplatyny i pemetreksedu. Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w stanie sprawności 0-1 wg WHO mogą otrzymać wielolekową chemioterapię, 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 dwóch cyklach.

W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapie i zastosować leczenie objawowe wg wskazań. Stosowanie konsolidującego lub podtrzymującego leczenia bezpośrednio po wstępnej paliatywnej chemioterapii nie może być traktowane jako rutynowe postępowanie. Metodę tę można rozważyć u wybranych chorych, uwzględniając potencjalne korzyści, typ histologiczny nowotworu i inne czynniki kliniczne.

Chemioterapia II linii:

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

Terapie celowane: Gefitynib, erlotynib po niepowodzeniu terapii I linii, o ile istnieją przeciwwskazania do leków stosowanych w terapii II linii, po niepowodzeniu terapii II linii, ściśle wyselekcjonowana grupa chorych z korzystnymi czynnikami predykcyjnymi, w ramach programów terapeutycznych.[38][39][40][48][97][110][100]

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 ze stanowiskami ekspertów ([REDACTED]) konsekwencją choroby jest przedwczesny zgon (również [REDACTED]), niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Zgodnie ze stanowiskami są to następstwa zaawansowanego nowotworu.

[REDACTED] w swoim stanowisku jako istotność następstw choroby wskazał na przewlekłe cierpienie / przewlekłą chorobę i obniżenie jakości życia.

Źródło: Załącznik AW-2, AW-3AW-4AW-5 [97]

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Alimta® (pemetreksed) to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany 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 folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. 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: (ChPL Alimty®)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Pierwotny opis terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej” został przekazany przez ██████████

██████████ Program zdrowotny miał objąć następujące substancje czynne: **erlotynib, gefitynib, pemetreksed, docetaksel** i dotyczył jedynie II linii leczenia pacjentów z NDRP. **Na podstawie zapisów tego programu zostało ocenione zastosowanie pemetreksedu (Alimty®) w leczeniu II linii pacjentów z NDRP (raport nr AOTM-OT-0348, stanowisko RK 63/19/2010, rekomendacja Prezesa AOTM nr 31/2010).**

Źródło: Załącznik AW-6

http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=295&searched=alimta&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1

Zmodyfikowany projekt terapeutycznego programu zdrowotnego zawierający zapisy dla I i II linii leczenia został przekazany przez MZ pismem z dnia 9.11.2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-347/GB/10.

I. Cel programu

1. Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.
2. Wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby.
3. Poprawa jakości życia.

W II linii leczenia pacjentów z NDRP zakłada on zastosowanie pemetreksedu lub docetakselu, gefitynibu lub erlotynibu. Dla **docetakselu w II linii leczenia** przewidziano następujące zapisy:

Kryteria włączenia:

- 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);
- przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz objawy nieobecne i stała dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie;
- zastosowanie wcześniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych ≥ 70 . roku życia – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny);
- potwierdzenie odpowiedzi lub stabilizacji w następstwie wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi lub stabilizacji – przynajmniej 3 miesiące);
- progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia);
- niepożądane działania wcześniejszej chemioterapii (wyjątek – wyłyśnienie) nieobecne;
- 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 $\geq 1500/mm^3$, liczba trombocytów $\geq 100000/mm^3$);
- czynność nerek prawidłowa (stężenie kreatyniny $< 1,5$ x górnej granicy normy, klirens kreatyniny $\geq 45ml/min$);

- 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 deksametazonu oraz – w przypadku pemetreksedu – kwasu foliowego i witaminy B₁₂ nieobecne;
- przeciwwskazania do stosowania leku (np. nadwrażliwość, ciąża i karmienie piersią) nieobecne.

Kryteria wyłączenia:

- 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).

Dawkowanie:

Zalecana dawka wynosi 500 mg/m² 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 choroby 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 cisplatyną (75 mg/m² w 2-godzinym wlewie, 30 minut po zakończeniu pemetreksedu – pierwszy dzień każdego cyklu co 21 dni).

Schemat podawania leku:

Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia oraz docetakselu w ramach drugiej 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 lub docetakselu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Określenie czasu leczenia w programie:

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.

Monitorowanie:

Na monitorowanie programu składa się:

- a) 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.
- b) 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.
- c) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy
- d) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze niedrobnokomórkowego raka płuca (SMPT-Niedrobnokomórkowy Rak Płuca)

Rejestr jest dostępny za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ – informacje należy przekazywać nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

Tab. 1. Lista i harmonogram badań wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu chorych uczestniczących w programie.

	Badania laboratoryjne	Inne badania
Kwalifikacja chorych do udziału w programie	<ol style="list-style-type: none">1. morfologia krwi z wzorem2. stężenie kreatyniny3. stężenie bilirubiny4. aktywność aminotransferazy alaninowej5. aktywność aminotransferazy asparaginianowej6. aktywność fosfatazy zasadowej7. test ciążowy 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	1. morfologia krwi z wzorem 2. stężenie kreatyniny (przed podaniem pemetreksedu)	
Monitorowanie skuteczności leczenia		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

Źródło: Załącznik AW-1

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 (),
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość ().

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

Źródło: AW-2, AW-3, AW-4AW-5

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z „Uaktualnionymi zaleceniami dotyczącymi systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej” w ramach II linii leczenia można zastosować **docetaksel lub pemetreksed**. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U części chorych tj. z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatinę.

Dodatkowo eksperci jako komparator wskazali **erlotynib** w przypadku obecności czynników predykcyjnych (mutacja, amplifikacja) i tylko w raku niepłaskonabłonkowym. Zgodnie z wyżej przytaczanymi zaleceniami „w przypadku mutacji genu EGFR leczenie IKT zarówno w I jak i II linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. Rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii EGFR w komórkach nowotworu jest wątpliwa. [40]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populację docelową stanowią chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, którzy byli wcześniej poddawani chemioterapii.

Wg opinii ekspertów

Tab. 2 Dane liczbowe dotyczące nowotworów płuc otrzymane z Krajowego Rejestru Nowotworów (pismo z dnia 07.03.2011 r.).

Liczba i odsetek zarejestrowanych przypadków nowotworów płuca wg KRN					
Rok	2004	2005	2006	2007	2008
Nowotwory płuca ogółem	20 878	20 408	20 553	20 112	19 219

Niedrobnokomórkowy	10 140 (48,6%)	10950 (53,7%)	10 981 (53,4%)	11 083 (55,1%)	10 880 (56,6%)
Nieokreślone	8 050 (38,6%)	6 773 (33,2%)	6 947 (33,8%)	6 369 (31,7%)	5 747 (29,9%)
Drobnokomórkowy	2 668 (12,8%)	2 660 (13%)	2 609 (12,7%)	2 634 (13,1%)	2 569 (13,4%)
Mięsaki	20 (0,1%)	25 (0,1%)	16 (0,1%)	26 (0,1%)	23 (0,1%)

Faktyczna liczba osób z NDRP może być większa, gdyż u ok. 1/3 pacjentów nie wpisano w karcie zgłoszenia nowotworu typu morfologicznego. Zakładając, że częstość występowania NDRP i DRP wśród nieokreślonych typów histologicznych jest podobna jak u tych pacjentów, u których określono typ morfologiczny, **można szacować, że ok. 15 000** zachorowań na raka płuca to **zachorowania na NDRP**, ok. 3 800 to zachorowania na DRP i ok. 30 to zachorowania na mięsaki.

Źródło: Załącznik AW-7

Tab. 3 Oszacowania populacji innych ekspertów

Ekspert	Opinia
██████████	„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): <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza linia leczenia – około 2000 chorych; • druga linia leczenia – około 500 chorych; • podtrzymujące leczenie – około 500 chorych.”
██████████	„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w niedrobnokomórkowym raku płuca (typ inny 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): <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza linia leczenia – około 2000 chorych; • druga linia leczenia – około 500 chorych; • podtrzymujące leczenie – około 300 chorych.”
██████████	„Liczba nowych przypadków w ciągu roku ok. 1,5 tys. do 2 tys. chorych – oszacowanie własne. Ogólne dane dotyczące zachorowań uzyskane z biuletynu Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 r.”
██████████	„Szacowana przez mnie liczba chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia pemetreksedem w tym wskazaniu w ciągu roku: 300-400. Liczbę tę wyliczono kierując się następującymi wyliczeniami: Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce: ok. 20.000 rocznie (Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W i WSP. Nowotwory złośliwe w Polsce 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2008). <ul style="list-style-type: none"> – 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 – w tym raków niepłasko nabłonkowych: ok. 3.000 rocznie – w tym liczba chorych z odpowiedzią na pierwszorazowe leczenie: ok. 900 rocznie – w tym liczba chorych, których stan ogólny pozwala na zastosowanie chemioterapii II linii: 300-400 rocznie.”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW-2AW-3, AW-4AW-5

Liczebność populacji wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów

Według KRN w ostatnich kilku latach rak płuca jest rozpoznawany u niemal **16 000 mężczyzn** i niemal **5000 kobiet**.

Liczebność populacji wg danych NFZ

Tab. 4 Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w latach 2007 – 2009 wg danych DGL NFZ

Lata	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów		
		2007	2008	2009
2007	16 000	16 000	16 000	16 000
2008	16 000	16 000	16 000	16 000
2009	16 000	16 000	16 000	16 000

Źródło: Załącznik AW-8

Wg analizy producenta

Tab. 5 Liczebność populacji (wg Tabeli 2, 3 z BIA producenta)

Lata	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów	
		2007	2008
2007	16 000	16 000	16 000
2008	16 000	16 000	16 000

Źródło: Załącznik AW-9

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 przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu ALIMTA wynosi 500 mg/m² pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

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 wstrzeżliwość seksualną.

Źródło: (ChPL Alimty®)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

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 2008 r. 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 2009 r. 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: (ChPL Alimty®)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniossek

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®) - II leczenia.

W związku z faktem, że pemetreksed ma zastosowanie w I i II linii leczenia oraz terapii podtrzymującej, dowody naukowe są odrębne dla każdego rodzaju leczenia podmiot odpowiedzialny przekazał odrębną dokumentację HTA dla każdej z linii również w pracach AOTM zachowano ten układ i odrębnie przygotowano raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej dla zastosowania pemetreksedu w II linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Niniejszy raport omawia zastosowanie przedmiotowego produktu leczniczego w II leczenia pacjentów z NDRP.

Źródło: korespondencja

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	„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”
[REDACTED]	„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”
[REDACTED]	“I i II linia leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z rakiem niepłaskonabłonkowym ze szczególnym uwzględnieniem raka gruczołowego.”
[REDACTED]	„Chorzy na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do progresji nowotworu po wcześniejszej chemioterapii I linii, z dodatkowymi warunkami przedstawionymi w pkt. 2 [pkt. 7.2 niniejszego raportu – część stanowisko własne eksperta].”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW - AW-2, AW-3AW-4, AW-5

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”.

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 stanowiska „63/19/2010, zgodnie z którym Rada uważa za niezasadne finansowanie tej samej substancji czynnej zarówno w programie terapeutycznym w jednym wskazaniu w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz Rada wskazuje na konieczność 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 (...)) 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-PL-460-8365-355/GB/10). Ostateczny termin wydania rekomendacji został określony w piśmie

z dnia 16 marca 2011 r. znak: MZ-PL-460-8365-398/GB/11. Pierwotnie wskazany termin został przesunięty „do dnia 15 czerwca 2011 roku”.

Źródło: Załącznik AW-1

Postępowanie administracyjne z wcześniej przesłaną wersją programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej”

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.

Projekt programu został uwzględniony przy ocenie zastosowania Alimty® (pemetreksedu) w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (Raport Nr: AOTM-OT-0348).

Źródło: Załącznik AW-1, AW-6

2.3.2. Komparatory

W kolejnych punktach raportu przedstawiono informacje z otrzymanych od ekspertów klinicznych opinii dotyczących zasadności finansowania produktu leczniczego Alimta® w leczeniu II linii pacjentów z NDRP.

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

Ekspert	Opinia
██████████	„Chemioterapia z udziałem docetakselu lub pemetreksedu lub – w przypadku nieprawidłowego stanu genu EGFR – erlotynib.”
██████████	„Chemioterapia docetakselem lub pemetreksedem lub erlotynibem (molekularne czynniki predykcyjne) lub gefitynibem (mutacja aktywująca EGFR).”
██████████	“Monoterapia –docetaksel (zalecany typ histologiczny rak płaskonabłonkowy) lub pemetreksed (zalecany typ histologiczny rak niepłaskonabłonkowy) Erlotynib (Tarceva) , głównie u chorych z rakiem gruczołowym, niepalących. Gefitynib (Iressa), u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR.”
██████████	“Docetaksel w monoterapii Erlotynib w monoterapii Leczenie objawowe”

*Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW-2, AW-3AW-4

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

Ekspert	Opinia
██████████	„Docetaksel.”
██████████	„Docetaksel, erlotynib, gefitynib z uwarunkowaniami jak wyżej.” (patrz pkt 2.3.2.1 niniejszego raportu)
██████████	„Zgodnie z pkt 4” (patrz pkt 2.3.2.1 niniejszego raportu)
██████████	“Docetaksel w monoterapii Leczenie objawowe”

*Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW-2, AW-3, AW-4AW-5

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

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	„Docetaksel”
[REDACTED]	„Docetaksel”
[REDACTED]	„Docetaksel”
[REDACTED]	“Leczenie objawowe”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW-2AW-3, AW-4, AW-5

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

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	„Docetaksel”
[REDACTED]	„Docetaksel. Erlotynib z obecną mutacją aktywującą EGFR lub amplifikacja genu kodującego EGFR. Gefitynib u chorych z mutacją aktywującą EGFR.”
[REDACTED]	„Zgodnie z pkt 4” (patrz pkt 2.3.2.1 niniejszego raportu)
[REDACTED]	„Skuteczność leczenia docetakselem i erlotynibem jest porównywalna. Nie ma bezpośrednich badań porównujących skuteczność chemioterapii i erlotynibu. Można jednak przyjąć, że również wyniki obutych metod byłyby podobne, z tym, że wskazaniem do zastosowania erlotynibu powinna być obecność mutacji genu EGFR w komórkach guza, a do chemioterapii – nieobecność tej mutacji (obecni w Polsce nie wykonuje się rutynowo badania tkanek guza na obecność tej mutacji, co nie pozwala na racjonalny dobór leczenia).”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW-2, AW-3, AW-4, AW-5

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

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	„Chemioterapia z udziałem docetakselu lub pemetreksedu lub – w przypadku nieprawidłowego stanu genu EGFR – erlotynib.”
[REDACTED]	„Docetaksel. Erlotynib z obecną mutacją aktywującą EGFR lub amplifikacja genu kodującego EGFR. Gefitynib u chorych z mutacją aktywującą EGFR.”
[REDACTED]	“Monoterapia –docetaksel (zalecany typ histologiczny rak płaskonabłonkowy) Rekomendacje uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej .J Jassem i wsp. .Nowotwory 2010;60:258-270.”
[REDACTED]	“Tzw. “złoty standard” w leczeniu II linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca pozostaje monoterapia docetakselem. Badanie porównujące leczenie docetakselem i pemetreksedem wykazało niemal identyczną skuteczność w tym wskazaniu (Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i WSP. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel In patients with non-small-

	cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol, 2004; 22:1589-97).”
--	--

*Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: Załącznik AW-2, AW-3, AW-4AW-5

2.3.2.7. 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. 6 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 paklitaksellem i karboplatiną 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 albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomorkowego 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</p>	<p>Rekomendacja nr 31/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 września 2010r. w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)</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 programu zdrowotnego. Umożliwi to skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia oraz zwiększy racjonalizację terapii.</p>

<p>opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”,¹</p>	<p>aktualnych wskazaniach (I i II rzutu leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka opłucnej). Uzasadnienie 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 rozpoznaniami według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.</p>	<p>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>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® 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

W przekazanych stanowiskach eksperci: [REDAKTOWANE] nie przedstawili swoich zastrzeżeń do zapisów w/w programu.

[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. 7 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: Załącznik AW-1, AW-2, AW-3, AW-4AW-10

3.2. Opinia Prezesa NFZ

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Źródło: AW-10

3.3. Uwagi analityków

Kryteria włączenia do programu - II linia leczenia 2.2.2. Pemetreksed lub docetaksel.

Treść zapisu: sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Komentarz AOTM: Odnalezione wytyczne postępowania klinicznego oraz badania wskazują na włączanie do leczenia pacjentów w stanie sprawności WHO 0-2 (Wytyczne np. PUO 2009, NCCN 2011). Również w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo docetakselu w II linii leczenia pacjentów z NDRP włączano pacjentów w stanie wg ECOG \leq 2. Ponadto należy mieć na uwadze, iż jest to II linia leczenia.

3.2.4. Ocena odpowiedzi; 4. Monitorowanie programu

Zgodnie z zapisem tego punktu programu konieczne jest uruchomienie rejestru raka płuca tzw. SMPT – Niedrobnokomórkowy Rak Płuca, dostępny za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ.

Komentarz AOTM: 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.

Inne uwagi:

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.

NFZ w swojej opinii nie poruszył tych dwóch kwestii.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. 8 Wykaz odnalezionych rekomendacji dla stosowania pemetreksedu w II linii leczenia NDRP.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji			NSCLC niepłaskonabł onkowy ^a	Uwagi
			pozyt.	pozyt. z ogranicz.	negat.		
Rekomendacje kliniczne							
Polska	PTO	2010	+			+	dobry stan ogólny, odpowiedź i brak utrwalonych powikłań po I linii
		2007	+				
	PTOK	2009	+				odpowiednia selekcja pacjentów
	PUO	2009	+			+	dobry stan ogólny, odpowiedź i brak utrwalonych powikłań po I linii
Europa	ESMO	2010	+			+	
		2009	+				odpowiednia selekcja pacjentów
Świat	IASLC	2010	+				odpowiednia selekcja pacjentów
	EORTC, SIOG	2010	+				rekomendacja dla pacjentów >70 r.ż.
	IPE	2008	+				zastrzeżenia do badania Hanna 2004
Czechy	ČLS JEP	2009	+				
Francja	Onco Centre	2009	+			+	
		2008	+				
	OMIT	2007	+				
		Prescrire	2005			+	
Hiszpania	ICO	2005		+		po wcześniejszej chemioterapii taksanami lub przy wysokim ryzyku toksyczności hematologicznej	
Wielka Brytania	NICE	2007			+		
Włochy	UVEF	2009	+			+	
		2005		+			pacjenci z ryzykiem neutropenii z gorączką
Kanada	AHS	2008	+				
	CCNS	2007		+			przy niemożności stosowania docetakselu
USA	ASCO	2009		+			u pacjentów z progresją po leczeniu pochodnymi platyny
	NCCN	2011	+				dobry stan sprawności ECOG PS 0-2
	PBM	2005	+				dobry stan ogólny, w tym sprawności
Rekomendacje finansowe							
Francja	HAS	2008	+			+	„nic nowego”
		2005	+				
Szkocja	SMC	2008	+			+	dobry stan ogólny
Australia	PBAC	2004	+				
Kanada	CED	2008			+		PEM vs DOC brak różnic w OS, mniej ADR ale brak poprawy QL
Nowa Zelandia	PTAC	2007			+		nie wykazano dodatkowych korzyści względem docetakselu

4.1. Rekomendacje kliniczne

1. Polska

Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) – 2010, 2007

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

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

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

Źródło: Załącznik AW-11

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) - 2009

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

Źródło: Załącznik AW-12

Polska Unia Onkologii (PUO) – 2009

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

Źródło: Załącznik AW-13

2. Europa

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

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

Źródło: Załącznik AW-14

3. Świat

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

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

Źródło: AW-15

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

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

Źródło: Załącznik AW-16

International Panel of Experts (IPE) – 2008

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

Źródło: AW-17

4. Czechy

Česká onkologická společnost (ČOS ČLS JEP) - 2009

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

Źródło: Załącznik AW-18

5. Francja

Onco Centre (OC) - 2009

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

Źródło: Załącznik AW-19

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

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

Źródło: Załącznik AW-20

Prescrire - 2005

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

Źródło: Załącznik AW-21

6. Hiszpania

Institut Catala d'Oncologia (ICO) – 2005

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

Źródło: Załącznik AW-22

7. Wielka Brytania

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

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

Źródło: Załącznik AW-23

8. Włochy

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

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

Źródło: Załącznik AW-24

9. Kanada

Alberta Health Services – 2008

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

Źródło: Załącznik AW-25

Cancer Care Nova Scotia (CCNS) - 2007

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

Źródło: Załącznik AW-26

10. USA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - 2011

NCCN **rekomenduje** monoterapię docetakselem, erlotynibem lub pemetreksedem u pacjentów w **dobrym stanie sprawności** - ECOG PS 0-2, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po I linii leczenia. W porównaniu z docetakselem pemetreksed ma podobną medianę przeżycia ale jest mniej toksyczny. Pemetreksed jest rekomendowany u pacjentów z rakiem gruczołowym lub wielkokomórkowym nie jest rekomendowany u pacjentów z nowotworem o utkaniu płaskonabłonkowym.

Źródło: Załącznik AW-27

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

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

Źródło: Załącznik AW-28

Pharmacy Benefits Management (PBM) - 2005

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

Źródło: Załącznik AW-29

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

1. Francja

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

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

Źródło: Załącznik AW-30

2. Szkocja

Scottish Medicines Consortium (SMC) - 2008

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

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

Źródło: Załącznik AW-31

3. Australia

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - 2004

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

Źródło: Załącznik AW-32

4. Kanada

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

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

Źródło: Załącznik AW-33

5. Nowa Zelandia

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) - 2007

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

Źródło: Załącznik AW-34

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 (przekazanych wraz z materiałami dla I linii leczenia oraz terapii podtrzymującej) 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.

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\[material\]=pemetrexed&data\[path\]=&data\[reg\]=&data\[radio\]=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]=pemetrexed&data[path]=&data[reg]=&data[radio]=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

Celem przedstawionej przez podmiot analizy była ocena efektów klinicznych (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) stosowania preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w odniesieniu do stosowanych w tym wskazaniu w Polsce preparatów: docetakselu, erlotynibu lub winorelbiny.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W analizie producenta pemetreksed i docetaksel porównano bezpośrednio w oparciu o wyniki 8 publikacji dotyczących tego samego badania RCT (tabela 10). Publikacją bazową, do której nawiązywały pozostałe publikacje była pozycja Hanna 2004. Pemetreksed i erlotynib porównano bezpośrednio w oparciu o wyniki doniesienia konferencyjnego Vamvakas 2010 i badanie o niższej wiarygodności Hong 2010.

Nie odnaleziono badań porównujących pemetreksed z winorelbina.

Definicje punktów końcowych (wg publikacji Hanna 2004):

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

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

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

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

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

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

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

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


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

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

W publikacji Vamvakas 2010 wystąpił ponadto punkt końcowy:

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

Tab. 10 Porównanie metodyki w analizie producenta z metodyką odnalezionych przeglądów.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Łączna liczba pacjentów w badaniach	Liczba i charakterystyka włączonych badań	Uwagi
<p>Analiza kliniczna Centrum HTA 2011</p> 	<p>ocena efektów klinicznych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) stosowania preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w odniesieniu do stosowania w tym wskazaniu w Polsce docetakselu, erlotynibu i winorelbiny</p>	<p>do 14.04.2011</p>	<p>populacja: chorzy z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, leczeni wcześniej cytotoksycznie (terapia II rzutu) interwencja: pemetreksed, komparatory: monoterapia docetakselem, erlotynibem, winorelbina, punkty końcowe: skuteczność kliniczna mierzona - czasem przeżycia wolnego od progresji choroby lub czasem przeżycia całkowitego, odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na zastosowane leczenie, a także bezpieczeństwo analizowanej terapii mierzone ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek lub poważnych działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem, rodzaj badań: randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii; badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanej terapii.</p>	<p>PEM vs DOC - 571: PEM – 283 DOC – 288</p> <p>ERL vs DOC ITT: 327; PP: 297 PEM – 147 ERL - 150</p>	<p>PIERWOTNE: PEM vs DOC: 1 badanie RCT – Hanna 2004</p> <p>PEM vs ERL: 1 badanie RCT – Vamvakas 2010 (abstrakt); 1 badanie nierandomizowane - Hong 2010</p> <p>PEM: Lee 2009, Ohe 2008, Kubota 2009, Smit 2003, Bearz 2008, Russo 2008, Cullen 2007 (abstrakt)</p> <p>WTÓRNE: Sciallotti 2009, Tucker 2010, Sciallotti 2005, Felip 2008, Longo-Sorbello 2007, De Marinis 2004, Rosell 2004, Hanna 2004b, Manegold 2009, Baldwin 2009, Di Maio 2009, Barlesi 2006, Tassinari 2009</p>	<p>dla porównania PEM vs DOC wykorzystano 8 publikacji dotyczących tego samego badania RCT, z czego 3 dostępne w postaci pełnych tekstów: Hanna 2004 (publikacja bazowa), Weiss 2006, Pujol 2007, oraz 5 w formie abstraktów (doniesienia konferencyjne): Hanna 2003, Manegold 2003, Pujol 2004, Demarinis 2006, Peterson 2007</p> <p>nie odnaleziono badań dla winorelbiny</p>
<p>Hawkins 2009</p>	<p>udowodnienie konieczności uwzględniania wyników wszystkich dostępnych badań w metaanalizach dotyczących II rzutu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca</p>	<p>od 01.01.1997 do 24.10.2007</p>	<p>populacja: pacjenci z NDRP, którzy otrzymali uprzednio chemioterapię, w tym przynajmniej część pacjentów w III/IV stadium choroby punkty końcowe: ryzyko względne dla przeżycia całkowitego interwencja: jedna lub więcej z następujących terapii: pemetreksed 500 mg/m² pc co 21 dni; docetaksel 75 mg/m² pc co 21 dni; erlotynib 150 mg na dzień, gefitynib 250 mg na dzień (bez badań zwierających radioterapię) rodzaj badań: badanie typu RCT</p>	<p>PEM - 283 DOC - 1126 ERL – 488 placebo - 855</p>	<p>6 badań RCT, w tym jedno w formie prezentacji konferencyjnej</p>	<p>analiza bez uwzględniania typu histologicznego nowotworu</p>

Źródło: Załącznik AW-35, AW-36

Tab. 11 Charakterystyka publikacji o „wyższej wiarygodności” (≥2 pkt. w skali Jadad) włączonych do analizy klinicznej producenta – pemetreksed vs docetaksel (wg analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

Autorzy i rok publikacji	Metodyka	Okres obserwacji	Liczba i charakterystyka populacji	Interwencja	Wyniki dla punktów końcowych										Analiza typów histologicznych	Uwagi					
					OS	1yOS	PFS	TPD	TTF	OR	TR	DR	SDR	DSD			QL (LCSS)	G3/4T			
Hanna 2004	RCT bez zasłepienia	do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia, podjęcia przez pacjenta lub badacza decyzji o wyłączeniu z badania (do ok. 21 miesięcy, mediana dla follow-up 7,5 miesiąca)	571 - ITT (efektywność): PEM – 283 DOC – 288 541 - PP (bezpieczeństwo): PEM – 265 DOC – 276 532 – czynniki wpływające na przeżycie (do follow-up zmarło 409 pacjentów)	pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m ² p.c. przez 10 min vs docetaksel i.v. w dawce 75 mg/m ² p.c. przez 1h (oba w 1-szym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia)	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+	nie	badanie pierwotne bazowe, dane wykorzystane w pozostałych badaniach pierwotnych			
Pujol 2007					+	+											+	nie	retrospektywna analiza przeżycia wolnego od toksyczności w stopniu 3/4		
Peterson 2007 (abstrakt)					+															tak	retrospektywna analiza przeżycia w zależności od typu histologicznego nowotworu
Weiss 2006					+	+	+							+				+	nie	retrospektywna analiza porównująca pacjentów poniżej i powyżej 70 roku życia	
Manegold 2003 (abstrakt)					bd (prawdopodobnie j.w.)	+			+										+	nie	prezentacja części wyników zawartych później w publikacji Hanna 2004
Hanna 2003 (abstrakt)					bd (prawdopodobnie j.w.)	571 - ITT					+								+	nie	zwiastun publikacji Hanna 2004
Pujol 2004 (abstrakt)					RCT bez zasłepienia + obserwacyjne	obserwacja w trakcie i po zakończeniu RCT	PEM – 265 DOC – 276	w trakcie RCT – j.w.; po zakończeniu RCT: brak chemioterapii lub docetaksel lub inny rodzaj chemioterapii	+												nie
Demarinis 2006 (abstrakt)	+																		nie	retrospektywna analiza przeżycia wg danych dostępnych 23 miesiące po analizie przedstawionej w publikacji Hanna 2004	

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

Źródło: Załącznik AW-37, AW-38, AW-39, AW-40AW-41, AW-42, AW-43, AW-44

Tab. 12 Charakterystyka publikacji o „niższej wiarygodności” włączonych do analizy klinicznej producenta (wg analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

Autorzy i rok publikacji	Metodyka	Okres leczenia/ obserwacji	Liczba i charakterystyka populacji	Interwencja	Wyniki dla punktów końcowych										Analiza typów histologicznych	Uwagi			
					OS	1yOS	PFS	TPD/PD	TTF	OR	TR/DR	SDR	DSD	DCR				QL	G3/4T
Hong 2010	nierandomizowane retrospektywne	PEM – mediana cykli chemioterapii: 1 (1-4); ERL – mediana okresu aktywnego leczenia: 4,4 miesiąca; mediana obserwacji: 12,1 miesiąca	PEM – 20 ERL – 17 GEF - 20	pemetreksed i.v. 500 mg/m ² p.c. ^a gefitynib 250mg /dobę, erlotynib 150mg /dobę	+		+	+		+					+	tak	badanie koreańskie; brak klinicznego i demograficznego zbilansowania grup; PEM - wyższy odsetek palaczy		
Lee HY 2009	prospektywne	mediana cykli chemioterapii: 4 (1-17) mediana obserwacji: 8,7 miesiąca	PEM - 78	pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m ² p.c. ^a	+			+		+	+				+	+	tak	badanie koreańskie	
Ohe 2008	randomizowane badanie II fazy bez zaślepienia	mediana cykli chemioterapii: 3 (1-24)	PEM 500mg: niepłaskonabł.-89, płaskonabł.-25; PEM 1000mg: niepłaskonabł.-85, płaskonabł.-26;	pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m ² p.c. lub 1000 mg/m ² p.c. ^a	+		+		+						+	nie	badanie japońskie porównujące dwie dawki PEM	subanaliza wyników badania Ohe 2008	
Kubota 2009					+														
Russo 2008	nierandomizowane bez zaślepienia obserwacyjne	mediana cykli chemioterapii: 4 (1-15); mediana okresu leczenia: 12,1tyg. (1,4-57,3) -do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia	PEM – 95	pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m ² p.c. ^a	+		+			+						+	nie	badanie bezpieczeństwa	
Bearz 2008		mediana cykli chemioterapii: 3,3; -do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia lub do decyzji pacjenta o zakończeniu terapii	PEM - 160		+		+				+						+	nie	badanie bezpieczeństwa
Cullen 2007 (abstrakt)	randomizowane bez zaślepienia	badanie zakończono po analizie danych od 588 pacjentów z 600, kiedy wykazano brak korzyści klinicznych wyższej dawki PEM przy jej większej toksyczności	PEM - 588	pemetreksed i.v.: dawka 500 mg/m ² p.c. vs 900 mg/m ² p.c. ^a	+		+			+						+	nie	II część badania III fazy – porównanie dawek pemetreksedu	
Smit 2003	badanie II fazy	4 cykle chemioterapii	PEM - 81	pemetreksed i.v.: w dawce 500 mg/m ² p.c. ^a	+	+	+			+						+	nie	dwie kohorty w zależności od tego, czy chemioterapia I linii zawierała pochodne platyny	

^a PEM podawano przez 10 min w 1-szym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia;

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

Źródło: Załącznik - AW-35, AW-45, AW-46AW-47, AW-48AW-49AW-50AW-51AW-52AW-52

Tab. 13 Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej producenta: pemetreksed vs erlotynib.

Autorzy rok publikacji	Metydyka	Okres obserwacji	Liczba i charakterystyka populacji	Interwencja	Wyniki dla punktów końcowych												Analiza typów histologicznych	Uwagi				
					OS	1yOS	PFS	TPD	TTF	OR	TR	DR	SDR	DSD	QL (LCSS)	G3/4T				DCR		
Vamvakas 2010	abstrakt ASCO	RCT	bd (pacjenci włączani 01.2006-12.2009)	327 analiza PP: 297 PEM – 147, ERL - 150	pemetreksed i.v. w dawce 500 mg/m ² p.c. przez 10 min (w 1-szym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia)	+			+	+							+	+	nie	II i III linia leczenia; od 07.2008 włączani tylko pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP	niepłaskonabłonkowy NDRP: PEM: 75,5% ERL: 76%; II linia: PEM: 61% ERL: 51%;	abstrakt włączony do analizy klinicznej producenta
	prezentacja ASCO	RCT	bd (pacjenci włączani 01.2006-04.2010)	332 efektywność PP: 324 PEM – 161, ERL – 163; bezpieczeństwo ITT:332 PEM – 166, ERL - 166	vs erlotynib p.o. 150 mg/dzień	+	+		+	+								+	+	tak	niepłaskonabłonkowy NDRP: PEM:78,3%, ERL:76,5%; II linia: PEM:60,8%, ERL:53,6%	prezentacja odnaleziona przez analityków AOTM

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

Źródło: AW-53

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

- 1) Odnaleziono jeden dowód naukowy, który powinien zostać włączony do analizy producenta - prezentację Vamvakas 2010 przedstawioną na konferencji ASCO, stanowiącą rozwinięcie i uaktualnienie danych zawartych w uwzględnionym w analizie producenta abstrakcie konferencyjnym ASCO Vamvakas 2010. W prezentacji wykonano analizę dla populacji nieco węższych niż miało to miejsce w przypadku abstraktu, bardziej zbliżonych do populacji wynikającej z ChPL, tzn.: ChPL – II linia leczenia, niepłaskonabłonkowy NDRP; prezentacja: II i III linia leczenia i niepłaskonabłonkowy NDRP, II linia leczenia bez podziału na typy histologiczne NDRP (ponadto: II i III linia leczenia i płaskonabłonkowy NDRP; II i III linia leczenia bez podziału na typy histologiczne NDRP); abstrakt: II i III linia leczenia bez podziału na typy histologiczne NDRP. Wyniki odnoszące się do populacji z II i III linią leczenia bez podziału na typy histologiczne NDRP są porównywalne w abstrakcie i prezentacji, natomiast w prezentacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pemetreksedu względem erlotynibu dla punktu końcowego odsetek kontroli choroby w obu subpopulacjach najbardziej zbliżonych do ChPL, tj. II i III linia leczenia i niepłaskonabłonkowy NDRP, II linia leczenia bez podziału na typy histologiczne NDRP.

W niniejszym raporcie zdecydowano się również zaprezentować wyniki metaanalizy Hawkins 2009, która nie uwzględniała typu histologicznego nowotworu, jednakże porównywała przeżycie całkowite dla różnych terapii stosowanych w II linii leczenia NDRP w odniesieniu do placebo.

- 2) Analiza kliniczna producenta **dotyczy głównie porównania pemetreksedu z jednym komparatorem – docetakselem**, gdyż tylko dla tego komparatora dostępne były wiarygodne wyniki porównania bezpośredniego (badanie Hanna 2004 i publikacje opierające się na danych w nim przedstawionych). Poza tym przedstawiono wstępne wyniki badania NCT00440414 (Vamvakas 2010 ASCO abstrakt), porównującego terapię pemetreksedem i terapię erlotynibem, jednakże dla szerszej populacji pacjentów niż to wynika z ChPL - zarówno II jak i III linia leczenia NDRP, ok. 24% pacjentów z płaskonabłonkowym typem nowotworu (co zaznaczono w analizie producenta). Dla porównania pemetreksed vs erlotynib przedstawiono także wyniki nierandomizowanego badania koreańskiego o niższej wiarygodności Hong 2010. Należy przy tym zwrócić uwagę na możliwe różnice etniczne między efektywnością kliniczną leków u pacjentów rasy azjatyckiej (żółtej) i pacjentów rasy kaukaskiej (białej) (Kawaguchi 2010, Ou 2009, Latz 2009) – ograniczenie to zostało wskazane w analizie producenta.

Nie odnaleziono badań odnośnie efektywności klinicznej winorelbiny w leczeniu II linii NDRP.

- 3) Zgodnie z ChPL i projektem programu terapeutycznego populacją docelową dla II linii leczenia NDRP przy pomocy pemetreksedu są pacjenci z nowotworem **o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (gruczolakorak lub rak wielkokomórkowy)**. Z publikacji opisujących wyniki badania porównującego pemetreksed z docetakselem (badanie Hanna 2004), **jedynie w abstrakcie Peterson 2007 i badaniu wtórnym Scagliotti 2009 podano wyniki dla tej subpopulacji pacjentów z NDRP i są one zaprezentowane tylko dla trzech punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie ogółem (OR)**. Dla pozostałych punktów końcowych podano wyniki bez podziału na typy histologiczne nowotworu.
- 4) Dostępne w postaci publikacji i wykorzystane w przedłożonej przez producenta analizie **bezpieczeństwa** dane dotyczą **całej populacji pacjentów z NDRP**. Jednakże w analizie ekonomicznej wykorzystano udostępnione przez producenta szczegółowe wyniki badania Hanna 2004 dotyczące ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w podziale na typ histologiczny guza (wyniki dla subpopulacji z guzem o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa).
- 5) Badanie Hanna 2004 początkowo było zaplanowane jako badanie typu **superiority** (wykazanie przewagi pemetreksedu), dopiero w czasie jego trwania zmieniono metodologię statystyczną i typ badania na **non-inferiority** (celem wykazanie, że pemetreksed jest nie gorszy niż docetaksel). Z tego względu wyniki badania należy interpretować ostrożnie, raczej jako świadczące o porównywalności efektywności klinicznej pemetreksedu i docetakselu, niż o przewadze któregoś leku w danym punkcie końcowym czy danej subpopulacji.
- 6) Według doniesień literaturowych **czynnikiem prognostycznym** odnośnie przeżycia całkowitego pacjentów z NDRP może być jakość życia oszacowana przed rozpoczęciem leczenia za pomocą Uniscale, natomiast tego znaczenia nie mają wyniki wg skali LCSS (Qi 2009). W badaniu Hanna 2004 nie podano wyjściowej punktacji jakości życia pacjentów (mierzonej przed rozpoczęciem leczenia). Ponadto używano skali LCSS. Stąd nie wiadomo, czy populacje pacjentów różniły się pod tym względem.
- 7) W raporcie NICE oceniającym aplikację firmy z 2006 roku (ERG Report „Pemetrexed for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer”) zawarto następujące **uwagi odnośnie badania Hanna 2004**:
 - w badaniu uczestniczyło 125 ośrodków z 23 krajów, a średnia liczba pacjentów przypadająca na ośrodek to 4 osoby – mogło to mieć **niekorzystny wpływ na randomizację** i budzi pewne wątpliwości odnośnie przydatności wyników dla poszczególnych krajów;

- z badania wyłączono pacjentów ze znaczną utratą masy ciała ($\geq 10\%$) w ciągu 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania – w rezultacie populacja włączona do badania mogła być w **lepszym stanie zdrowia** niż rzeczywista populacja docelowa dla pemetreksedu.

Źródło: AW-54

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

PEMETREKSED VS DOCETAKSEL

Tab. 14 Całkowite przeżycie pacjentów (OS) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabel 4, 7, 10 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy				płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy				
		Mediana przeżycia (zakres) [miesiące]		HR zgonu [CI 95%]	p	Mediana przeżycia [miesiące]		HR zgonu [CI 95%]	p	Mediana przeżycia [miesiące]		HR zgonu [CI 95%]	p
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011	Hanna 2004					bd			bd				
	Manegold 2003 (abstrakt)	8,3 (7,0;9,4)	7,9 (6,3;9,2)	0,99 [0,82;1,20]	bd	bd			bd				
	Demarinis 2006 (abstrakt)	8,3 (7,0;9,4)	8,0 (6,6;9,3)	0,97 [0,81;1,15]	ns	bd			bd				
	Weiss 2006	≥ 70 lat	9,5	7,7	0,86 [0,53;1,42]	bd	bd			bd			
		< 70 lat	7,8	8,0	1,02 [0,82;1,26]	bd	bd			bd			
	Peterson 2007 (abstrakt)	bd				6,2	7,4	1,56 [1,08;2,26]	0,018	9,3	8,0	0,78 [0,61;0,997]	0,048
	Scagliotti 2009	bd										0,78 [0,61;1,00]	

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

Tab. 15 Całkowite przeżycie pacjentów (OS) w zależności od czynników prognostycznych – pemetreksed vs docetaksel (wg Tab. 11 z analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Czynnik prognostyczny	Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
			bez podziału na typy				płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy				
			Mediana przeżycia (zakres) [miesiące]		HR zgonu [CI 95%]	p	Mediana przeżycia [miesiące]		HR zgonu [CI 95%]	p	Mediana przeżycia [miesiące]		HR zgonu [CI 95%]	p
			PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011	Hanna 2004	sprawność wg ECOG	0/1	9,4	9,1	nd	0,996	bd			bd			
			2	3,6	2,2	nd	0,264	bd			bd			
		zaawansowanie choroby	III	9,3	10,3	nd	0,948	bd			bd			
			IV	7,9	7,2	nd	0,896	bd			bd			

	Czas od ostatniej chemioterapii	<3 mies.	7,0	6,2	nd	0,670	bd	bd
		≥3 mies.	9,3	9,2	nd	0,588		

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel dla punktu końcowego **całkowite przeżycie pacjentów (OS)** w populacjach wyodrębnionych ze względu na czynniki prognostyczne.

Tab. 16 Przeżycie jednoroczne (1yOS) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 12 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy					płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy			
		Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	p	Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	p	Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	p
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011	Hanna 2004	29,7	29,7	1,00 [0,78;1,29]	0,96	bd			bd				
	Weiss 2006	≥70 lat	20,4	23,1	0,92 [0,42;2,02]	0,84	bd			bd			
		<70 lat	30,8	30,8	1,00 [0,77;1,30]	1,00	bd			bd			

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca **nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel dla punktu **przeżycie jednoroczne pacjentów (1yOS)**. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Tab. 17 Przeżycie wolne od progresji (PFS) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 5, 8, 13 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy					płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy			
		Mediana przeżycia (zakres) [miesiące]		HR progresji [CI 95%]	p	Mediana przeżycia (zakres) [miesiące]		HR progresji [CI 95%]	p	Mediana przeżycia (zakres) [miesiące]		HR progresji [CI 95%]	p
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011	Hanna 2004	2,9 (0-18,2)	2,9 (0-19,5)	0,97 [0,82;1,16]	0,759	bd			bd				
	Peterson 2007 (abstrakt)	bd			2,3	2,7	1,40 [1,01;1,96]	bd	3,1	3,0	0,82 [0,66;1,02]	bd	
	Scagliotti 2009	bd						0,046				0,076	

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

Tab. 18 Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF) - pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 15 z analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy					płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy			
		Mediana (zakres) [miesiące]		HR [CI 95%]	p	Mediana (zakres) [miesiące]		HR [CI 95%]	p	Mediana (zakres) [miesiące]		HR [CI 95%]	p
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011	Hanna 2004	2,3 (0,0-18,2)	2,1 (0,3-13,1)	0,84 [0,71; 0,997]	0,046	bd			bd				

Tab. 19 Czas do progresji choroby (TPD) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 14 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy					płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy			
		Mediana (zakres) [miesiące]		HR [CI 95%]	p	Mediana [miesiące]		HR [CI 95%]	p	Mediana [miesiące]		HR [CI 95%]	p
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011	Hanna 2004	3,4 (0,5-18,2)	3,5 (0,3-19,5)	0,97 [0,80; 1,17]	0,721	bd			bd				
	Weiss 2006	≥70 lat	4,6	2,9		0,72 [0,43; 1,21]	ns	bd			bd		
	<70 lat	3,0	3,9	1,03 [0,83; 1,26]	ns	bd			bd				

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

Tab. 20 Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabel 6, 9, 19 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy					płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy			
		Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	p	Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	p	Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	p
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011	Hanna 2004	9,1	8,8	1,06 [0,63; 1,78]	0,105	bd			bd				
	Manegold 2003 (abstrakt)			bd		bd	bd			bd			
	Hanna 2003 (abstrakt)	7,9	bd	bd	bd	bd			bd				
	Weiss 2006	≥70 lat	5	5,6	0,90 [0,16;4,92]	>0,05	bd			bd			
	<70 lat	9,8	9,2	1,06 [0,61;1,85]	>0,05		bd			bd			
Scagliotti 2009	bd			2,8		8,1	0,30 [0,07;1,21]	> 0,05	11,5	9,0	1,32 [0,75;2,36]	> 0,05	

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel w odsetku pacjentów, u których wystąpiła **odpowiedź na leczenie (OR)**. Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na typ histologiczny nowotworu również nie wykazała istotnych statystycznie różnic w przypadku nowotworu płaskonabłonkowego i nowotworu **niepłaskonabłonkowego**.

Tab. 21 Czas trwania odpowiedzi na leczenie i klinicznej korzyści – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabel 16 i 17 z analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji).

Autorzy, rok publikacji	Punkt końcowy – czas trwania	Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy				płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy				
		Mediana (zakres) [miesiące]		HR [CI 95%]	P	Mediana (zakres) [miesiące]		HR [CI 95%]	P	Mediana (zakres) [miesiące]		HR [CI 95%]	P
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011 Hanna 2004	odpowiedz i na leczenie	4,6 (2,1-15,3)	5,3 (1,7-11,7)	0,77 [0,40;1,47]	0,427	bd			bd				
	klinicznej korzyści	5,4 (1,2-18,2)	5,2 (1,5-14,6)	0,91 [0,71;1,16]		0,450	bd			bd			

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel w długości **czasu trwania odpowiedzi na leczenie i klinicznej korzyści**. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Tab. 22 Stabilizacja choroby (SDR) – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 18 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy				płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy				
		Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	P	Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	P	Odsetek pacjentów [%]		RB [CI 95%]	P
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
Analiza producenta 2011	Hanna 2004	45,8	46,4	0,99 [0,83;1,18]	0,89	bd			bd				
	Weiss 2006	≥70 lat	60,0	41,7		1,44 [0,92;2,34]	0,12	bd			bd		
	<70 lat	43,3	47,1	0,92 [0,75; 1,12]		0,42	bd			bd			

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą docetaksel w odsetku pacjentów ze **stabilizacją choroby**. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Tab. 23 Konieczność zastosowania dodatkowej terapii przeciwnowotworowej po wyłączeniu z badania – pemetreksed vs docetaksel (wg Tabeli 20 z analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji).

Autorzy, rok publikacji	Dodatkowa terapia	Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		bez podziału na typy				płaskonabłonkowy			niepłaskonabłonkowy				
		Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%] NNH/NNT [CI 95%]	P	Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%] NNH/NNT [CI 95%]	P	Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%] NNH/NNT [CI 95%]	P
		PEM	DOC			PEM	DOC			PEM	DOC		
produc Hanna 2004	jakakolwiek	46,6	37,2	1,26 [1,03; 1,53] NNH=6 [4; 11]	0,02	bd			bd				

Pujol 2004 (abstrakt)	docetaksel	32,1	4,0	8,05 [4,39; 14,74] NNH=4 [4; 5]	< 0,0001	bd	bd
	inna niż docetaksel	15,5	34,8	0,44 [0,32; 0,62] NNT=6 [4; 9]	< 0,0001	bd	bd

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca w grupie przyjmującej pemetreksed, w porównaniu do grupy przyjmującej docetaksel, zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła **konieczność zastosowania dodatkowej terapii przeciwnowotworowej po wyłączeniu z badania**. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Tab. 24 Jakość życia pemetreksed vs docetaksel (wg Tabel 21 i 22 z analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji).

Autorzy, rok publikacji		Parametr	Wyniki bez podziału na typy histologiczne				
			PEM	DOC	RB/RR [CI 95%]	p	
Analiza producenta 2011	Hanna 2004	Odsetek pacjentów [%] z jakością życia określoną w skali zmian ASBI ^a jako	Poprawa	21,2	21,5	0,99 [0,70; 1,39]	0,93
			Pogorszenie	33,0	27,9	1,18 [0,90; 1,55]	0,23
			Stabilizacja	29,5	24,7	1,20 [0,89; 1,61]	0,24
			Nieoszacowana	16,3	25,9	0,63 [0,44; 0,90]	0,01
		Odsetek pacjentów [%] z poprawą jakości życia wg skali LCSS dla parametru	Jadłowstręt	55,6	60,9	0,91 [0,78; 1,06]	0,24
			Zmęczenie	54,8	56,7	0,97 [0,82; 1,14]	0,69
			Kaszel	63,6	64,4	0,99 [0,86; 1,13]	0,86
			Duszność	63,6	59,9	1,06 [0,92; 1,22]	0,43
			Krwioplucie	70,3	73,2	0,96 [0,86; 1,07]	0,45
			Ból	64,0	62,1	1,03 [0,90; 1,18]	0,69

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

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

Źródło: Załącznik AW-55, AW-57

PEMETREKSED VS ERLOTYNIB

Tab. 25 Wstępne wyniki badania NCT00440414 – pemetreksed vs erlotynib w II i III linii leczenia NDRP (wg Tabel 23-27 analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji).

Autorzy i rok publikacji		Punkt końcowy	Wyniki bez podziału na typy histologiczne, leczenie II i III linii				
			PEM	ERL	RB/HR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
Analiza producenta 2011	Vamvakas 2010 abstrakt ASCO	Przeżycie całkowite (OS) – mediana [miesiące]	8,9	7,7	bd	nd	0,528
		Przeżycie jednoroczne (1yOS) [%]	40,8	bd	34,7	nd	bd
		Czas do progresji choroby	2,9	3,6	bd	nd	0,434

		(TTP) – mediana [miesiące]					
		Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) [%]	11,6	6,8	1,73 [0,84; 3,61]	nd	0,166
		Odsetek kontroli choroby (DCR) [%]	34,1	24,7	1,38 [0,97; 1,98]	nd	0,082
		Nawrót choroby [%]	78,9	91,3	0,86 [0,78; 0,95]	9 [5; 23]	0,003

U pacjentów przyjmujących chemioterapię w **II lub III linii leczenia**, w analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą erlotynib dla następujących punktów końcowych: **przeżycie całkowite (OS), przeżycie jednoroczne (1yOS), czas do progresji choroby (TTP), odpowiedź na leczenie ogółem (OR), odsetek kontroli choroby (DCR)**. Zaobserwowano **statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z nawrotem choroby** w grupie przyjmującej pemetreksed. W abstrakcie ASCO Vamvakas 2010 brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Źródło: Załącznik AW-53

PEMETREKSED VS WINORELBINA

Cytat z analizy producenta (s.67):

„W wyniku przeglądu systematycznego nie udało się odnaleźć wiarygodnych badań, pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie efektów klinicznych pemetreksedu w odniesieniu do winorelbiny w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca. Wynikato to z braku prób klinicznych, które oceniałyby skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania monoterapii winorelbina w analizowanym wskazaniu; odnalezione badania dotyczące zastosowania winorelbiny w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca, obejmowały głównie terapię skojarzoną z innymi lekami. W związku z powyższym nie udało się porównać leczenia pemetreksedem w odniesieniu do winorelbiny w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca.”

Źródło: Załącznik AW-55

BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Tab. 26 Wyniki badania koreańskiego - pemetreksed vs erlotynib (wg Tabel 28-34 z analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji),

Punk końcowy	Autorzy, rok publikacji	Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca											
		Bez podziału na typy				płaskonabłonkowy				niepłaskonabłonkowy			
		PEM	ERL	RB/HR [95%CI]	p	PEM	ERL	RB/HR [95%CI]	p	PEM	ERL	RB/HR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite (OS) - mediana [miesiące]	Hong 2010	5,6	21,5	bd	bd	bd				bd			
Przeżycie wolne od progresji (PFS) – mediana [miesiące]		1,7	4,4	bd	<0,001	1,7	2,6	bd	0,62	1,7	5,4	bd	<0,01
Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) – odsetek pacjentów [%]		5,3	12,5	0,44 [0,06; 3,17]	>0,05	bd				bd			
Kontrola choroby - odsetek pacjentów [%]		5,3	50	0,10 [0,02; 0,51] NNH=3 [2;6]	<0,01	bd				bd			

Progresja choroby - odsetek pacjentów [%]	100	76,5	1,31 [1,00; 1,86]	<0,05	bd	bd
Zgon ^a – odsetek pacjentów [%]	40	29,4	1,36 [0,57; 3,42]	>0,05	bd	bd

^a zgon w okresie obserwacji wynoszącym 12,1 miesiąca

W koreańskim retrospektywnym badaniu Hong 2010 w subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu w grupie przyjmującej pemetreksed zaobserwowano statystycznie istotne **krótsze przeżycie wolne od progresji (PFS)** niż w grupie przyjmującej erlotynib.

Tab. 27 Wyniki badania koreańskiego - pemetreksed bez grupy kontrolnej (wg Tabel 35-37 z analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji).

Autorzy, rok publikacji	Punkt końcowy	PEM			
		Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca			
		(1) bez podziału na typy	(2) niegruczołowy	(3) gruczołowy	P (2) vs (3)
Analiza producenta 2011 Lee HY 2009	Przeżycie całkowite (OS) - mediana [miesiące]	7,8	6,1	18,7	0,020 HR=0,504 [0,283;0,899]
	Przeżycie jednoroczne (1yOS) – odsetek pacjentów [%]	43,3	bd	bd	bd
	Czas do progresji choroby (TTP) – mediana [miesiące]	3,1	2,1	4,4	0,10
	Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) – odsetek pacjentów [%]	5,1	2,7	7,3	0,617
	Kontrola choroby - odsetek pacjentów [%]	46,2	32,4	58,5	0,021

W koreańskim badaniu bez grupy kontrolnej Lee HY 2009 w subpopulacji pacjentów z nowotworem gruczołowym (podtyp nowotworu niepłaskonabłonkowego) zaobserwowano istotny statystycznie **dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) oraz wyższy odsetek pacjentów z kontrolą choroby** niż w populacji z nowotworem niegruczołowym.

Tab. 28 Wyniki badania II fazy – pemetreksed 500 i 1000 mg/m² (wg Tabel 38-40 z analizy klinicznej producenta i tekstu publikacji).

Autorzy, rok publikacji	Punkt końcowy	Dawka PEM [mg/m ²]	PEM		
			Typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca		
			płaskonabłonkowy	niepłaskonabłonkowy	P
Analiza producenta 2011 Kubota 2009 Ohe 2008	Przeżycie całkowite (OS) - mediana [miesiące]	500	7,9	19,4	<0,001
		1000	8,6	13,5	0,0971
		500 lub 1000	8,5	16,0	<0,001
	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - mediana [miesiące]	500	1,4	3,1	<0,001
		1000	1,7	3,1	0,0024
		500 lub 1000	1,6	3,1	<0,001
	Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) – odsetek pacjentów [%]	500	0,0	23,5	0,0062
		1000	4,0	18,1	0,1113
		500 lub 1000	2,1	20,8	<0,001
	Kontrola choroby - odsetek pacjentów [%]	500	30,4	62,4	0,0088
		1000	28,0	51,8	0,0419
		500 lub 1000	29,2	57,1	<0,001

W japońskim badaniu II fazy w grupie przyjmującej dawkę rejestracyjną (500mg/m²) w subpopulacji pacjentów z nowotworem niepłaskonabłonkowym w porównaniu do pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym, zaobserwowano **statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite (OS), przeżycie**

wolne od progresji (PFS), wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (OR) i pacjentów z kontrolą choroby.

Tab. 29 Wyniki badań, w których pemetreksed nie był porównywany z innym komparatorem (wg Tabeli 42, 43, 44 z analizy klinicznej producenta i tekstów publikacji)

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

^a badanie porównujące dwie dawki pemetreksedu – 500 i 900 mg/m², w tabeli przedstawiono wyniki tylko dla dawki rejestracyjnej tj. 500 mg/m²

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

^c „best overall tumor response”

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca w badaniach obserwacyjnych (Bearz 2008, Russo 2008) i w randomizowanym badaniu porównującym dawki pemetreksedu (Cullen 2007 - abstrakt) otrzymane wyniki były porównywalne z wynikami badania Hanna 2004. Brak danych dla subpopulacji pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym nowotworu.

Według badania II fazy Smit 2003 czas od zakończenia terapii I linii oraz rodzaj zastosowanej chemioterapii nie miały wpływu na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w ramach terapii pemetreksedem w II linii leczenia.

Źródło: Załącznik AW-55

6.1.3.2. Inne odnalezione informacje

PEMETREKSED VS DOCETAKSEL

Nie odnaleziono dodatkowych badań pierwotnych. Odnaleziono pracę przeglądową Scagliotti 2011 (dostęp jedynie do abstraktu), w której na podstawie wyników 3 badań rejestracyjnych dotyczących terapii pemetreksedem: I linia, II linia oraz terapia podtrzymująca NSCLC, obliczono korelacje między typem histologicznym nowotworu a efektywnością kliniczną i profilem bezpieczeństwa pemetreksedu. Dla wszystkich linii leczenia zaobserwowano statystycznie istotne korelacje między typem histologicznym nowotworu a przeżyciem całkowitym - OS (II linia – p=0,001) i przeżyciem wolnym od progresji – PFS (II linia – p=0,004). Nie zaobserwowano korelacji między typem histologicznym nowotworu a profilem bezpieczeństwa pemetreksedu. [92]

PEMETREKSED VS ERLOTYNIB

Tab. 30 Wstępne wyniki badania NCT00440414 – pemetreksed vs erlotynib w II linii leczenia (wg prezentacji Vamvakas et al. przedstawionej na konferencji ASCO 2010).

Badanie pierwotne	Punkt końcowy	Wyniki bez podziału na typy histologiczne, leczenie II linii				
		PEM		ERL		P
		mediana (zakres)	95% CI	mediana (zakres)	95% CI	
Vamvakas 2010 prezentacja ASCO	Przeżycie całkowite (OS) [miesiące]	8,2 (0,4-40,8)	5,3; 11,2	7,7 (0,5-43,3)	3,1; 12,2	0,934
	Przeżycie jednoroczne [%]	40,8	bd	34,7	bd	bd
	Czas do progresji choroby (TTP) [miesiące]	3,6 (0,4-21,3)	2,2; 5,1	3,9 (0,4-43,3)	3,0; 4,9	0,309

	Odpowiedź na leczenie ogółem (OR) [%]	13,5	6,7; 20,39	11,6	4,85; 18,40	0,698
	Odsetek kontroli choroby (DCR) [%]	43,8	<i>bd</i>	27,9	<i>bd</i>	0,026

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

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

Tab. 31 Wstępne wyniki badania NCT00440414 – pemetreksed vs erlotynib w II i III linii leczenia (wg prezentacji Vamvakas et al. przedstawionej na konferencji ASCO 2010).

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

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

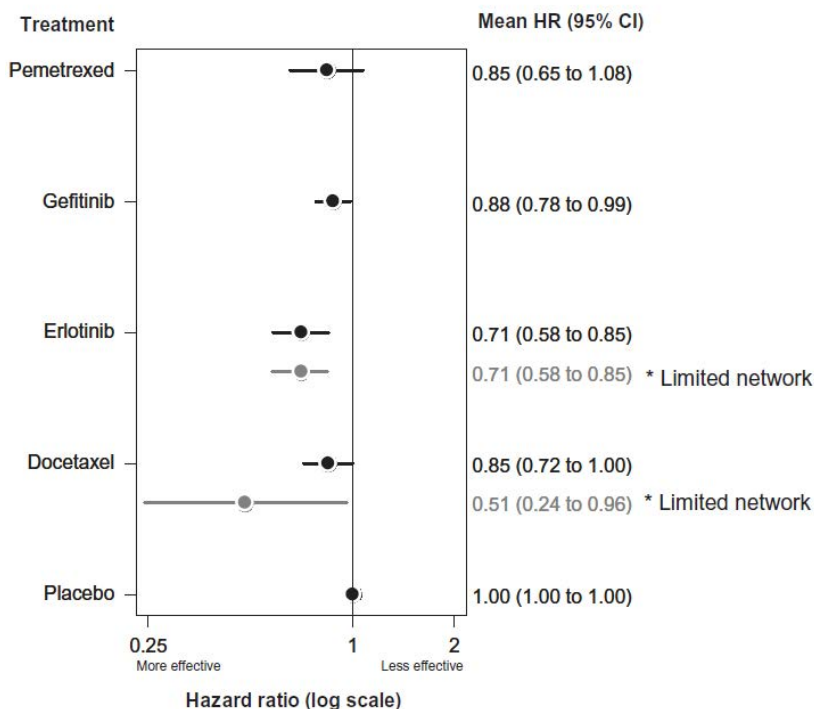
DCR = CR + PR + SD; OR = CR + PR; OR (ORR) – odpowiedź na leczenie ogółem, CR – odpowiedź całkowita, PR - częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby

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

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

Źródło: Załącznik AW-53

PEMETREKSED I KOMPARATORY VS PLACEBO



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

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

Analiza była wykonana bez uwzględnienia typów histologicznych nowotworu.

Źródło: Załącznik AW-36

6.1.3.3. Bezpieczeństwo

6.1.3.3.1. Informacje z raportu

PEMETREKSED VS DOCETAKSEL

Tab. 32 Działania niepożądane (bez podziału na typy histologiczne NDRP) - informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta®.

Układ, narząd	Częstość	Zdarzenie niepożądane	PEM (N=265)		DOC (N=276)	
			Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)	Toksyczność wszystkie stopnie (%)	Toksyczność stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszone stężenie hemoglobiny	19,2	4,2	22,1	4,3
		Zmniejszona liczba neutrofilii/granulocytów	10,9	5,3	45,3	40,2
		Zmniejszona liczba	12,1	4,2	34,1	27,2

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

Ocena częstości objawów niepożądanych : bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nie jest znana (nie można określić na podstawie dostępnych danych ze zgłoszeń spontanicznych).

EMA – informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

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

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

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

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

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

Tab. 33 Działania niepożądane bez podziału na typy histologiczne NDRP (wg Tabeli 45 z analizy klinicznej producenta).

Działanie niepożądane (ADR)	Badanie pierwotne	% pacjentów		RR	Peto OR [CI 95%]	p	NNH/ NNT [CI 95 %]
		PEM	DOC				
Zgony związane z leczeniem	Hanna 2004, Pujol 2007	1,1	1,8	0,62 [0,15; 2,59]	nd	0,52	-
Poważne ADR związane z leczeniem	Pujol 2007	10,2	23,9	0,43 [0,28; 0,65]	nd	<0,0001	8 [6; 14]
Neutropenia (stopień 3/4)	Hanna 2004, Pujol 2007,	5,3	40,2	0,13 [0,08; 0,22]	nd	<0,0001	3 [3; 4]
Gorączka neutropeniczna (stopień 3/4)	Manegold 2003, Hanna 2003	1,9	12,7	0,15 [0,06; 0,37]	nd	<0,0001	10 [8; 15]

Neutropenia z zapaleniem (stopień 3/4)		Hanna 2004	0,0	3,3	nd	0,14 [0,04; 0,51]	0,01	31 [31; 78]
		Pujol 2007	0,0	5,8	nd	0,13 [0,05; 0,36]	<0,0001	18 [18; 29]
Anemia (stopień 3/4)		Hanna 2004	4,2	4,3	0,95 [0,43; 2,13]	nd	0,91	nd
		Pujol 2007	7,5	6,2	1,23 [0,66; 2,29]	nd	0,52	nd
Trombocytopenia		Hanna 2004, Manegold 2003, Hanna 2003	1,9	0,4	5,21 [0,61; 44,28]	nd	0,13	nd
		Pujol 2007	1,9	0,7	2,60 [0,51; 13,30]	nd	0,25	nd
Zmęczenie	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	34,0	35,9	0,95 [0,75; 1,19]	nd	0,64	nd
	stopnia 3/4	Hanna 2004, Manegold 2003	5,3	5,4	0,97 [0,48; 1,97]	nd	0,94	nd
		Pujol 2007	15,8	16,7	0,95 [0,65; 1,39]	nd	0,80	nd
Nudności	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	30,9	16,7	1,86 [1,35; 2,55]	nd	0,0001	7 [5; 14]
	stopnia 3/4	Hanna 2004	2,6	1,8	1,46 [0,47; 4,54]	nd	0,51	nd
		Pujol 2007	3,8	2,5	1,49 [0,57; 3,85]	nd	0,41	nd
Wymioty	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	16,2	12,0	1,36 [0,89; 2,07]	nd	0,16	nd
	stopnia 3/4	Hanna 2004	1,5	1,1	1,39 [0,31; 6,15]	nd	0,67	nd
		Pujol 2007	1,5	1,4	1,04 [0,26; 4,12]	nd	0,95	nd
Toksyczność płucna	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	0,8	2,1	0,35 [0,07; 1,70]	nd	0,19	nd
	stopnia 3/4	Hanna 2004	0,0	1,4	nd	0,12 [0,01; 2,14]	0,15	nd
Toksyczność neurosensoryczna	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	4,9	15,9	0,31 [0,17; 0,56]	nd	0,0001	10 [7; 17]
	stopnia 3/4	Hanna 2004	0,0	1,1	nd	0,14 [0,01; 1,35]	0,09	nd
		Pujol 2007	7,5	9,8	0,77 [0,44; 1,34]	nd	0,36	nd
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	14,7	17,4	0,85 [0,57; 1,25]	nd	0,40	nd
	stopnia 3/4	Hanna 2004	1,1	1,1	1,04 [0,21; 5,11]	nd	0,96	nd
Łysienie	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	6,4	37,7	0,17 [0,10; 0,28]	nd	<0,0001	4 [3; 4]
	stopnia 3/4	Pujol 2007	11,3	42,4	0,27 [0,19; 0,38]	nd	<0,0001	4 [3; 5]
Biegunka	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	12,8	24,3	0,53 [0,36; 0,77]	nd	0,0009	9 [6; 21]
	stopnia 3/4	Hanna 2004, Manegold 2003	0,4	2,5	0,15 [0,02; 1,20]	nd	0,07	nd
		Pujol 2007	0,4	4,0	0,09 [0,01; 0,73]	nd	0,02	28 [24; 81]
Wysypka	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	14,0	6,2	2,27 [1,31; 3,92]	nd	0,0035	13 [9; 36]
	stopnia 3/4	Hanna 2004	0,8	0,7	1,04 [0,15; 7,34]	nd	0,97	nd
Utrata masy ciała	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	1,1	1,8	0,62 [0,15; 2,59]	nd	0,52	nd
	stopnia 3/4	Hanna 2004	0,0	0,0	nd	nd	nd	nd

Obrzęk	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	4,5	8,3	0,54 [0,28; 1,07]	nd	0,08	nd
	stopnia 3/4	Hanna 2004	0,0	0,0	nd	nd	nd	nd
Podwyższenie poziomu ALAT	niezależnie od nasilenia	Hanna 2004	7,9	1,4	5,47 [1,90; 15,72]	nd	0,002	16 [13; 33]
	stopnia 3/4	Hanna 2004, Manegold 2003	1,9	0,0	7,82 [1,35; 45,45]	nd	0,02	53[53;34 7]
		Pujol 2007	2,6	0,4	7,29 [0,90; 58,86]	nd	0,06	nd
≥1 hospitalizacja z powodu	gorączki neutropen.	Hanna 2004, Manegold 2003	1,5	13,4	0,11 [0,04; 0,31]	nd	<0,0001	9 [8; 13]
	innego ADR związ. z leczeniem	Hanna 2004	6,4	10,5	0,61 [0,34; 1,8]	nd	0,09	nd
		Pujol 2007	7,2	21,7	0,33 [0,20; 0,54]	nd	<0,0001	7 [6; 12]
Konieczność zastosowania	G-CSF, GM-CSF	Hanna 2004, Manegold 2003	2,6	19,2	0,14 [0,06; 0,30]	nd	<0,0001	7 [6; 9]
	erytropoetyny	Hanna 2004	6,8	10,1	0,67 [0,38; 1,18]	nd	0,17	nd
	transfuzji krwi	Hanna 2004	16,6	11,6	1,43 [0,94; 2,19]	nd	0,10	nd

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

Weiss 2006

Wykazano, że terapia pemetreksedem w grupie pacjentów starszych (≥70 r.ż.) jest dobrze tolerowana (analiza bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca).

Pujol 2007

W analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, w grupie przyjmującej **pemetreksed** w porównaniu do grupy przyjmującej **docetaksel** zaobserwowano statystycznie istotny dłuższy czas przeżycia bez wystąpienia działań o nasileniu stopnia 3/4 (HR=0,60 [95% CI: 0,50; 0,72], p<0,0001)

Tab. 34 Działania niepożądane w subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (wg Tabeli 5 z analizy ekonomicznej producenta).

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		P
	PEM	DOC	
Neutropenia bez gorączki	4,66%	41,58%	bd
Nudności/Wymioty	1,55%	1,58%	bd
Zmęczenie	5,70%	5,79%	bd
Biegunka	0,52%	1,58%	bd
Wysypka	0,00%	0,00%	bd
Neutropenia z gorączką	2,59%	15,79%	bd
Wyłysienie	7,25%	38,95%	bd

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

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

Źródło: Załącznik AW-35, AW-40AW-38

PEMETREKSED VS ERLOTYNIB

Vamvakas 2010 ASCO abstrakt

W badaniu NCT00440414 częstość występowania działań niepożądanych o charakterze hematologicznym o nasileniu 3 lub 4 stopnia, takich jak neutropenia i trombocytopenia, była większa w grupie przyjmującej pemetreksed, natomiast w grupie przyjmującej erlotynib zaobserwowano większe ryzyko wystąpienia wysypki skórnej. Są to dane dla II i III linii leczenia łącznie, bez podziału na typy histologiczne nowotworu.

Hong 2010 (retrospektywne nierandomizowane badanie koreańskie)

U pacjentów przyjmujących pemetreksed w porównaniu do pacjentów przyjmujących erlotynib zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia biegunki - $OR_{Peto} = 0,09$ [95% CI: 0,01; 0,56], $p < 0,05$, NNT=4 [95% CI: 2; 10] i zaburzeń skórnych - $RR = 0,085$ [95% CI: 0,01; 0,34], $p < 0,05$, NNT=2 [95% CI: 2; 4].

W żadnej z analizowanych grup nie wystąpiły działania niepożądane III lub IV stopnia takie jak: anemia, trombocytopenia, nudności/wymioty, zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, obrzęki, infekcje, wzrost bilirubiny całkowitej, wzrost aktywności fosfatazy alaninowej.

Są to wyniki dla ogólnej populacji pacjentów, bez podziału na typy histologiczne nowotworu.

Cytat z analizy klinicznej producenta (s. 106):

„Podsumowując, ze względu na niską wiarygodność badania Hong 2010 wynikającą z braku randomizacji oraz nieprawidłowego rozłożenia cech demograficznych i klinicznych pacjentów w porównywanych grupach, na podstawie uzyskanych wyników nie można wyciągnąć wniosków odnośnie porównania profilu bezpieczeństwa pemetreksedu z erlotynibem. Ponadto ograniczone informacje zawarte w abstrakcie Vamvakas 2010, a także brak możliwości oceny wiarygodności przedstawionych wyników, również nie pozwalają na wiarygodną ocenę bezpieczeństwa terapii pemetreksedem w porównaniu z erlotynibem we wnioskowanym wskazaniu.”

Źródło: Załącznik AW-35, AW-45, AW-53

BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Lee HY 2009 (badanie koreańskie)

Pemetreksed był dobrze tolerowany, również u pacjentów w starszym wieku. Działania niepożądane stopnia 3/4 wystąpiły u niecałych 10% pacjentów. Większość raportowanych hematologicznych działań niepożądanych miało łagodne nasilenie.

Ohe 2008, Kubota 2009

Pemetreksed charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu występowało niższe ryzyko wystąpienia:

limfopenii: 6,7% vs 40,0%, $RR = 0,17$ [95% CI: 0,07; 0,41], NNT=4 [95% CI: 2; 7], $p < 0,05$

anemii: 5,6% vs 20,0%, $RR = 0,28$ [95% CI: 0,09; 0,86], NNT=7 [95% CI: 3; 69], $p < 0,05$

jadłowstrętu: 2,2% vs 12,0%, $RR = 0,19$ [95% CI: 0,04; 0,91], NNT=11 [95% CI: 4; 195], $p < 0,05$.

Źródło: Załącznik AW-46, AW-47, AW-48

6.1.3.3.2. Inne odnalezione informacje

Tab. 35 Działania niepożądane w badaniu NCT00440414 – pemetreksed vs erlotynib w II i III linii leczenia (wg prezentacji Vamvakas et al. przedstawionej na konferencji ASCO 2010).

Działanie niepożądane			PEM (II i III) N=166	ERL (II i III) N=166	p
Lekopenia	stopnia	I	7,8	0,6	bd
		II	2,4	0	bd
		III	0	0	-
Neutropenia	stopnia	I	5,4	1,2	bd
		II	5,4	0	0,001
		III	1,2	0	
Anemia	stopnia	I	21,1	6,6	0,0001
		II	1,2	0,6	
		III	0	0	-
Trombocytopenia	stopnia	I	3	1,2	0,013
		II	1,8	0	
		III	1,8	0	
Gorączka neutropeniczna	stopnia	I	0,6	0	bd
		II	0	0	-
		III	0	0	-
Nudności	stopnia	I	1,2	2,4	0,152
		II	0	1,2	
		III	0	0	-
Wymioty	stopnia	I	1,8	0,6	0,652
		II	0	0,6	
		III	0	0	-
Biegunka	stopnia	I	1,8	1,2	0,702
		II	0,6	0,6	
		III	0	0	-
Zapalenie śluzówki	stopnia	I	0,6	0,6	1,0
		II	0	0,6	
		III	0	0	-
Neurotoksyczność	stopnia	I	1,2	0,6	1,0
		II	0	0,6	
		III	0	0	-
Zmęczenie	stopnia	I	13,9	6,6	0,002
		II	1,6	0,6	
		III	1,2	0	
Wysypka	stopnia	I	0	11,4	-
		II	0	4,8	
		III	0	0,6	

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

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

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

Źródło: Załącznik AW-53

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

W doniesieniu konferencyjnym Cho 2009 (retrospektywne badanie koreańskie) napisano, że **pemetreksed, gefitynib i erlotynib** w II linii leczenia NDRP miały **łagodny i akceptowalny poziom toksyczności**. Nie podano wartości liczbowych. Podobnie określono poziom toksyczności pemetreksedu w badaniu Chen

2008 (retrospektywne badanie chińskie), w którym odsetek działań niepożądanych podano łącznie dla II i dalszych linii leczenia NDRP (hematologiczne działania niepożądane stopnia 3/4: neutropenia 18,2%, trombocytopenia 6,8%, anemia 4,5%). [18]

Według Clinical Drug Therapy for Canadian Practice 2010 pemetreksed może zwiększać poziom **homocysteiny** we krwi, co jest **czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej i udaru**. Stąd u wszystkich pacjentów przyjmujących pemetreksed wymagane jest podawanie kwasu foliowego i witaminy B12, co pozwala zredukować poziom homocysteiny.[9]

Według Prescrire 2008 pemetreksed może powodować wystąpienie **rumienia wielopostaciowego** oraz ciężkich, zagrażających życiu zespołów wielonarządowych charakteryzujących się toksyczną nekrolizą naskórka: **zespołu Stevens-Johnson i zespołu Lyella** (zmiany chorobowe obejmujące odpowiednio do 10% i do 30% powierzchni ciała).[26]

Pemetreksed uznawany jest za lek onkologiczny o stosunkowo **niskim ryzyku uszkodzenia nerek** (Prescrire 2009), choć **odnotowano takie przypadki** (Porta 2009). [79][86]

Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) i European Society of Medical Oncology (ESMO) zaliczają pemetreksed do grupy leków onkologicznych o stosunkowo **niskim** (10-30%) **działaniu wymiotnym** (podobnie jak docetaksel).[87]

U pacjentów otrzymujących pemetreksed w II linii leczenia NDRP odnotowano pojedyncze przypadki **zapalenia jelita ślepego** – zagrażającego życiu powikłania związanego z gorączką neutropeniczną (Tiseo 2009, Shvartsbeyen 2008). [93][99]

Odnotowano przypadki wystąpienia **popromiennego zapalenia skóry** indukowanego przez podanie pemetreksedu w II linii leczenia NDRP pacjentom, u których wcześniejsza chemioterapia była skojarzona z radioterapią. U jednej z pacjentek rozwinęła się **ostra martwica tkanek miękkich** (Spirig 2009).[95]

Tab. 36 Odsetek działań niepożądanych w retrospektywnym badaniu Ye 2009 (abstrakt ASCO).

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

Według doniesienia konferencyjnego Ye 2009 (ASCO), dostępnego jedynie w postaci abstraktu, porównującego retrospektywnie (na podstawie kodów ICD-9) częstość występowania i koszty leczenia działań niepożądanych, w grupie przyjmującej pemetreksed w II linii leczenia odnotowano **ponad 7x większy odsetek pacjentów z neutropenią i 1,5x większy odsetek pacjentów z anemią** niż w grupie przyjmującej erlotynib. Są to wyniki z rejestru pacjentów 2004-2006, kiedy stosowanie pemetreksedu nie było zawężane do subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu. [111]

W 2008 odnotowano pierwszy przypadek wystąpienia śmiertelnego **zespołu rozpadu guza** (zespołu lizy guza, ang. tumor lysis syndrome) u pacjenta z **międzybłoniakiem opłucnej** leczonego pemetreksedem skojarzonym z karboplatiną (Lee KY 2008). [54]

6.2. Analiza ekonomiczna

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

Podmiot odpowiedzialny firma Eli Lilly Polska Sp. z o.o. **aplikuje o zmianę sposobu finansowania leku ze środków publicznych z finansowania w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na finansowanie w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego.**

Autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego zaznaczyli, iż „przyjęte założenia kliniczne, kosztowe, wartości użyteczności i metody w niniejszej analizie są bardzo zbliżone do przyjętych w analizie będącej podstawą pozytywnej rekomendacji z września 2010 r.; model wykorzystany do przeprowadzenia obliczeń w 2010 r. poddano aktualizacji danych kosztowych (kwiecień 2011).”

W analizie ekonomicznej, która była poprzednio przedmiotem oceny dokonano dodatkowych porównań pemetreksedu (Alimta®) z gemcytabiną, winorelbiną oraz erlotynibem.

Dla porównania pemetreksed vs docetaxel i pemetreksed vs erlotynib wykonano wówczas analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności. Dla porównania pemetreksedu z gemcytabiną, winorelbiną i erlotynibem wykonano zestawienie kosztów dla 1 cyklu terapii.

W obecnie przedstawionych analizach zrezygnowano z porównania pemetreksedu z gemcytabiną ze względu na zmianę dokonaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Gemzar® polegającą na usunięciu wskazania do stosowania w monoterapii raka płuca (październik 2010 r.). W Charakterystyce produktu leczniczego Gemcitabine Polfa Łódź, która jest dostępna na stronie internetowej URPL (<http://www.urpl.gov.pl/drugs/85244>) znajduje się jedno zarejestrowane wskazanie dotyczące NDRP a mianowicie: leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Ze względu na brak opublikowanych wiarygodnych badań dotyczących bezpośredniego porównania efektów klinicznych pemetreksedu z erlotynibem nie przeprowadzono analizy farmakoekonomicznej leczenia pemetreksedem w odniesieniu do erlotynibu a analizowanym wskazaniu. Brak wiarygodności wykonanego we wcześniejszych analizach był jednym z zarzutów przeprowadzonego wcześniej raportu w sprawie oceny świadczenia.

Również w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, dotyczących bezpośredniego porównania efektów klinicznych pemetreksedu z winorelbiną. Nie odnaleziono również badań, które pozwoliłyby na porównanie pośrednie analizowanych preparatów z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Odstąpiono więc również od wykonania analiz farmakoekonomicznych leczenia pemetreksedem w odniesieniu do winorelbiny w przedmiotowym wskazaniu. W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej przytoczone zostaną uaktualnione zestawienia kosztów dla 1 cyklu terapii dla porównania pemetreksedu z winorelbiną i erlotynibem.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tab. 37 Metodologia analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna	Uwagi
██████████ Analiza producenta	ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) w leczeniu II linii NDRP (stadium IIIB lub IV) o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w odniesieniu do stosowania do monoterapii docetakselem w warunkach polskich	Hanna 2004 Peterson 2007a Peterson 2007b szczegółowe dane producenta	Dożywotni: 3 lata Cykl w modelu Markowa: 21 dni	płatnik publiczny (NFZ)	analiza kosztów-efektywności	Kraj: Polska

Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, poddawani terapii II linii.

Perspektywa oraz horyzont czasowy analizy

W analizie ekonomicznej przyjęto **perspektywę płatnika** za usługi zdrowotne (NFZ) przy założeniu, że Alimta® zostanie objęta finansowaniem ze środków publicznych w ramach **Terapeutycznego Programu Zdrowotnego** Narodowego Funduszu Zdrowia. W analizie podstawowej założono, iż „**horyzont 3 lat** stanowiąc będzie w przybliżeniu maksymalny czas przeżycia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuc leczonych II linią chemioterapii; 3 letni horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między kosztami i efektami zdrowotnymi zastosowania ocenianej technologii medycznej oraz jej komparatorów”.

Metoda analityczna

Analizę **kosztów - użyteczności** oraz **kosztów - efektywności** wykonano dla porównania pemetreksedu oraz docetakselu w monoterapii (w oparciu o wyniki porównania bezpośredniego).

Analizę wykonano przy założeniu **cykli o długości 21 dni** w modelu Markowa. Model uwzględniał następujące stany zdrowia: brak progresji – stabilizacja choroby, brak progresji – odpowiedź guza na leczenie (z podziałem na pacjentów, u których doszło do przerwania terapii II rzutu, przyjmujących terapię, bez działań niepożądanych, przyjmujących terapię, z działaniami niepożądanymi – łysieniem lub innymi), progresja choroby oraz zgon. Każdy pacjent z kohorty badanej i kohorty kontrolnej zostaje wprowadzony do modelu przez stan „brak progresji-stabilizacja choroby”. W kolejnych cyklach może przejść do innego stanu lub pozostać w obecnym, przy czym pacjent w stanie „progresja” nie może powrócić do stanu „bez progresji”. Stan „zgon” jest stanem absorbującym.

W przypadku wystąpienia progresji choroby, planowanego zakończenia terapii II rzutu (po 6 cyklach), zakończenia leczenia II rzutu w wyniku poważnych działań niepożądanych lub w wyniku decyzji pacjenta lub lekarza w ramach przedstawionego modelu założono objęcie pacjentów objawową opieką paliatywną. Leczenie III linii nie zostało uwzględnione m.in. ze względu na fakt, iż polskie wytyczne nie zalecają stosowania tej linii.

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych pacjentów z 2 kohort w poszczególnych przedziałach czasowych, wykorzystując odsetki przeżyć całkowitych oraz przeżyć bez progresji w każdej z rozpatrywanych grup leczonych pemetreksedem lub docetakselem. Obserwacja w ramach modelu decyzyjnego trwała 3 lata od momentu rozpoczęcia leczenia pemetreksedem lub docetakselem.

Na podstawie opinii ekspertów oraz polskich wytycznych przyjęto, iż pemetreksed oraz docetaksel podawane są maksymalnie przez **6 cykli**. Pemetreksed podawany jest w cyklach 21 dniowych w dawce 500 mg/m² w 1. dniu. Docetaksel podawany jest w monoterapii w dawce 75 mg/m² w 1. dniu w cyklu 21 dniowym. Terapię w obu przypadkach przerywa pojawienie się nieakceptowanych działań niepożądanych, progresja choroby lub decyzja pacjenta albo lekarza o przerwaniu terapii.

Dane kliniczne oraz informacje dotyczące identyfikacji zasobów i ich zużycia niezbędne do wykonania analizy zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej, wyników badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego w marcu 2010 roku w 3 referencyjnych ośrodkach klinicznych (Warszawa, Katowice, Kraków), opinii eksperckiej (dawkowanie winorelbiny, ograniczenie liczby cykli) oraz danych producenta (częstotliwość działań niepożądanych w podziale na typ histologiczny guza).

Tab. 38 Parametry dotyczące efektywności klinicznej porównywanych technologii oraz wartości użyteczności włączone do modelu w analizie ekonomicznej producenta (wg analizy ekonomicznej producenta)

Parametr	Źródło danych	Wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej		uwagi
		PEM	DOC	
Przeżycie całkowite w miesiącach (mediana)	Peterson 2007a, Peterson 2007b Hanna 2004, obliczenia własne producenta	9,3	8,0	wartości dotyczą niepłaskonabłonkowego raka płuca ; dokonano ekstrapolacji wyników badań klinicznych;

Parametr		Źródło danych	Wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej		uwagi	
			PEM	DOC		
Przeżycie wolne od progresji choroby w miesiącach (mediana)		Peterson 2007b, Hanna 2004, obliczenia własne producenta	3,1	3,0	wartości dla DOC obliczono na podstawie wartości dla PEM skorygowanej o hazard względny w badaniu Peterson 2007	
Odpowiedź na leczenie [%]	okres badania klin.	Hanna 2004	11,5	9,0	odsetki z badań klinicznych dotyczą nowotworu o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa	
	Pierwszy cykl (21 dni)		9,26	7,97		
	Kolejne cykle po 21 dni		2,19	1,89		
Przerwanie terapii	odsetek pacjentów	dane producenta	7,42	8,68	odsetki z badań klinicznych dotyczą wszystkich typów histologicznych nowotworu (ogółem)	
	prawdopodobieństwo	obliczenia w analizie producenta	2,10	2,60		
Działania niepożądane	odsetek pacjentów	dane producenta	neutropenia bez gorączki	4,66	41,58	uwzględniono jedynie działania niepożądane o 3 - 4 stopniu ciężkości , które występowały w badaniu Hanna 2004, co uzasadniono spadkiem jakości życia i mniejszym wpływem działań niepożądanych 1 i 2 stopnia na koszty dla płatnika publicznego („zazwyczaj nie wymagają hospitalizacji”) oraz wyłysienie „gdyż wiąże się ono z długotrwałym spadkiem jakości życia
			nudności/wymioty	1,55	1,58	
			zmęczenie	5,70	5,79	
			biegunka	0,52	1,58	
			wysypka	0	0	
			neutropenia z gorączką	2,59	15,79	
			działania niepożądane inne niż wyłysienie	15,02	66,32	
	wyłysienie	7,25	38,95			
	prawdopodobieństwo	obliczenia w analizie producenta	działań niepożądanych innych niż wyłysienie	4,40	21,90	
			Wyłysienie w 1. cyklu	2,10	12,80	
Użyteczności stanów	Progresja choroby	Nafees 2006 - badanie użyteczności stanów zdrowia u 100 pacjentów z II rzutem niedrobnokomórkowego raka płuca w Wielkiej Brytanii (zlecenie firmy Eli Lilly)	0,47	0,47		
	Odpowiedź bez działań niepożądanych		0,67	0,67		
	Odpowiedź z działaniami niepożdanymi		0,59	0,58		
	Odpowiedź z wyłysieniem	dane o użyteczności stanów z poszczególnymi działaniami niepożdanymi oraz odsetki poszczególnych działań niepożądanych	0,63	0,63		
	Stabilizacja bez działań niepożądanych	0,65	0,65			
	Stabilizacja z działaniami niepożdanymi	0,57	0,56			
	Stabilizacja choroby z wyłysieniem	0,61	0,61			
Intensywność dawkowania leków u pacjentów z działaniami niepożdanymi [%]		obliczenia w analizie producenta	100	100	założono, iż w przypadku PEM oraz DOC działania niepożądane mogą być wyleczone do czasu podania kolejnej dawki leku	

Koszty

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

W analizie wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego w marcu 2010r. (aktualizacja kwiecień 2011r.) w 3 ośrodkach klinicznych w Polsce (Warszawa, Katowice, Kraków).

Przy ocenie kosztów terapii wzięto pod uwagę koszty ponoszone przez płatnika określone przez Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Cenę punktu w poszczególnych rodzajach opieki zdrowotnej uzyskano z Informatorach o umowach na rok 2011 zawartych przez Małopolski Oddział Wojewódzki NFZ. Założono, iż koszt 1 mg substancji czynnej pemetreksed i docetaksel pozostanie bez zmian dla płatnika za świadczenia bez względu na sposób finansowania świadczenia. Przyjęto że przeciętna powierzchnia ciała pacjenta poddanego chemioterapii II linii (w stadium IIIB lub IV) jest równa 1,7m².

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

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

Źródło: Załącznik AW-55

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

Ocena zasadności ekonomicznej stosowania pemetreksedu w przedmiotowym wskazaniu była już przedmiotem oceny AOTM. Raport „Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Raport Nr: AOTM-OT-0348” dostępny jest na stronie internetowej Agencji. Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza Chęć et al. 2011 uwzględnia uwagi zgłoszone przez AOTM przy poprzedniej ocenie (patrz punkt 6.2).

Ograniczenia wskazane przez autorów podmiotu odpowiedzialnego:

„Przyjęcie maksymalnej liczby cykli terapii pemetreksedem oraz docetakselem równej 6 (...) wnioski z badań klinicznych wskazują, iż przedłużanie chemioterapii ponad 3-4 cykle nie generuje dodatkowej korzyści klinicznej.”

„W ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji prób klinicznych posłużono się wykładniczym modelem przeżycia. (...) oszacowanie modelu o większej liczbie parametrów, np. modelu Weibulla wymagałoby przyjęcia dodatkowych założeń.”

„Model zakłada stałą proporcję pomiędzy przeżyciem całkowitym w grupie leczonej pemetreksedem a przeżyciem całkowitym w grupie leczonej docetakselem, a także pomiędzy przeżyciem bez progresji w grupie leczonej pemetreksedem a przeżyciem bez progresji w grupie leczonej docetakselem w horyzoncie 3-letnim. W przedstawionym raporcie przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji choroby w grupie leczonej docetakselem jest obliczane na podstawie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby w grupie leczonej pemetreksedem skorygowanych o odpowiednie wartości hazardu względnego. Możliwym było wykonanie operacji odwrotnej, tj. obliczenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby w grupie leczonej pemetreksedem z wykorzystaniem wyników uzyskiwanych dla pacjentów leczonych docetakselem skorygowanych o wartości hazardu względnego. Ten sposób modelowania prowadził do uzyskania istotnie większego przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby w obu analizowanych grupach, co uznano za mało realne wyniki.”

„W opracowaniu wykorzystano metodę kalkulacji prawdopodobieństwa wystąpienia progresji oraz zgonu wśród pacjentów z porównywanych grup opartą na medianie czasu do zdarzenia wśród pacjentów stosujących pemetreksed oraz względnego hazardu (HR). Oznacza to, że wykorzystywana w niniejszej

analizie mediana przeżycia bez progresji choroby oraz przeżycia całkowitego w grupie leczonej docetaksemem jest nieco niższa niż wartość raportowana w publikacjach (2,6 miesiąca oraz 3,0 miesiące dla PFS; 7,2 miesiąca oraz 8 miesięcy dla OS).”

„Przyjęty sposób modelowania, który wykorzystuje parametr HR uzasadniono brakiem możliwości określenia zakresu niepewności median czasu do zdarzenia wśród pacjentów z porównywanych grup. (...) Oceniono, iż podejściem charakteryzującym się większą wiarygodnością będzie odzwierciedlenie w modelu różnicy pomiędzy efektywnością pemetreksedu i docetakselu (reprezentowaną przez hazard względny) w całym horyzoncie analizy niż samej mediany, która w mniejszym stopniu informuje o różnicach w efektywności porównywanych schematów.”

„W niniejszej analizie rozważono działania niepożądane 3 i 4 stopnia, co pozwoliło na uproszczenie analizy, jednak stanowi pewne jej ograniczenie. Wszystkim uwzględnionym w analizie działaniom niepożądanym przypisano koszt, z jakim wiąże się ich terapia w przypadku braku występowania innych zdarzeń klinicznych, podczas gdy w praktyce możliwe jest leczenie działań niepożądanych np. w ramach hospitalizacji przeprowadzanej w celu podania chemioterapii. Jak wskazują wyniki analizy kosztów (mały udział kosztów terapii działań niepożądanych w kosztach całkowitych) oraz wyniki analizy wrażliwości, założenia te nie wpływają w istotnym stopniu na wyniki analizy.”

„Po zakończeniu terapii II rzutu nie rozważano leczenia kolejnego rzutu, co może nie być zgodne z polską praktyką kliniczną i część pacjentów może otrzymać leczenie III linii. Leczenie III linii nie zostało w niniejszej analizie uwzględnione, ponieważ najnowsze Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2010 r. nie zalecają stosowania chemioterapii III linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Dodatkowo założenie poczynione w niniejszej analizie, iż 100% pacjentów po zakończeniu leczenia II rzutu otrzymuje jedynie objawową opiekę paliatywną wynika z protokołu badania klinicznego, które nie uwzględniało leczenia kolejnego rzutu po zakończeniu terapii analizowanymi preparatami. Przyjęte założenie zapewnia zgodność pomiędzy założeniami oraz wynikami prób klinicznych (chemioterapia kolejnego rzutu po wyłączeniu z badania) oraz niniejszych obliczeń. W przypadku pacjentów otrzymujących kolejny rzut leczenia po wyłączeniu z badania, przeżycie całkowite obserwowane w badaniu było wyższe niż wskazują podstawowe wyniki badania zamieszczone w publikacjach.”

Źródło: Załącznik AW-55

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI ORAZ KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI PEMETREKSED VS DOCETAKSEL

Tab. 39 Zestawienie kosztów oraz konsekwencji stosowania poszczególnych interwencji w leczeniu II linii pacjentów z NDRP w 3-letnim horyzoncie czasowym (wg Tabeli 29 z analizy ekonomicznej producenta)

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

Tab. 40 Porównanie wyników przedłożonej przez producenta analizy kosztów-efektywności (ICER) i kosztów-żyteczności (ICUR) [wg Tabel 29 i 30 z analizy ekonomicznej producenta].

Autorzy i rok publikacji	Porównywane terapie	Koszt inkrementalny [PLN]	Różnica efektów		ICER [PLN/LYG]	ICUR [PLN/QALY]
			Zyskane lata życia [LYG]	Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY]		
Analiza producenta 2011	PEM vs DOC	■	■	■	■	■

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

Zastosowanie pemetreksedu zamiast docetakselu w leczeniu II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, wiąże się z:

- uzyskaniem ■ dodatkowych lat życia oraz ■ lat życia w pełnym zdrowiu w przypadku zastosowania pemetreksedu,
- dodatkowymi kosztami z punktu widzenia płatnika publicznego w wysokości ■ w przypadku zastosowania pemetreksedu,
- kosztem równym ponad ■ za zyskany dodatkowy roku życia (LYG),
- kosztem równym ■ za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu (QALY)

w horyzoncie 3 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

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

Wyniki analizy wrażliwości

Tab. 41 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania PEM vs. DOC (wg Tabel 24, 30, 31 z AE producenta)

Parametr	Wartość		ICER (PEM vs DOC)	ICUR (PEM vs DOC)
	analiza podstawowa	analiza wrażliwości		
Hazard względny dla zgonu	0,778	0,607 0,997		
Hazard względny dla progresji	0,823	0,663 1,022		
Maksymalny czas terapii	6	52 (założenie o braku ograniczeń liczby cykli)		
Intensywność dawkowania leków II rzutu u pacjentów z działaniami niepożądanymi	PEM, DOC 100%,	PEM 80%, DOC 66%		
Powierzchnia ciała	1,7 m ²	1,6 m ² 1,8 m ²		
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów	5% dla efektów i kosztów		
		0% dla efektów, 5% dla kosztów		
		0% dla efektów i kosztów		
Horyzont czasowy	3 lata	1 rok 2 lata		
Użyteczność stanu	z progresją	0,47	0,217 0,53	
	z odpowiedzią, bez działań niepożądanych	0,67	0,49 ^a 0,7	
	stabilizacja, bez działań niepożądanych	0,65	0,43 ^a 0,68	
Redukcja użyteczności stanu pacjentów z dz. niepożądanymi III i IV stopnia i wyłysieniem/ +/- 50% wartości utraty użyteczności w wyniku działania niepożądanego	100%	-50% wartości początkowej +50% wartości p[oczątkowe		
Użyteczność stanu pacjentów z działaniami niepożądanymi III i IV stopnia (neutropenia/ neutropenia z gorączką / nudności/wymioty /zmęczenie/ biegunka/ wysypka) / minimalne wartości	odpowiedź guza na leczenie: 0,58/0,58/0,62/0,60/0,63/0,64 stabilizacja choroby: 0,56/0,56/0,61/0,58/0,61/0,62	Min wartości odnalezione w bazie CEAR dla stabilizacji choroby: 0,32/0,19/0,315/0,426/0,32/0,4. Dla stanu odpowiedź na leczenie testowano wartości użyteczności, jak dla stanu stabilizacja choroby.		
Użyteczność stanu pacjentów z działaniami niepożądanymi III i IV stopnia i wyłysieniem /wystąpienie działań niepożądanych nie powoduje utraty użyteczności	0,593/0,584 0,63 0,575/0,564 0,61	Założenie że wystąpienie działań niepożądanych nie powoduje utraty użyteczności.		
Ryczałt za diagnostykę w TPZ (średnia wartość)	139	124		
Ryczałt za diagnostykę w TPZ (minimalny, maksymalny)	139	61 183		
Koszt opieki paliatywnej	137	80% wartości podstawowej 120% wartości podstawowej		

Parametr	Wartość		ICER (PEM vs DOC)	ICUR (PEM vs DOC)
	analiza podstawowa	analiza wrażliwości		
Koszt terapii działań niepożądanych: neutropenia/ nudności lub wymioty/ zmęczenie/ biegunka/ wysypka/ neutropenia z gorączką	717 PLN / 102 PLN / 119 PLN/ 119 PLN/ 102 PLN/ 2 295 PLN	50% wartości podstawowej 150% wartości podstawowej	■	■
Scenariusz optymistyczny/pesymistyczny	-	-	■	■
Wynik analizy podstawowej			■	■

Nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej i wykazano stabilność wnioskowania w obliczu zmian parametrów niepewnych. Największy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku zmian **hazardu względnego dla zgonu, zmiany horyzontu czasowego** oraz przyjęcia **braku ograniczenia liczby cykli** (52 tygodnie).

Analiza scenariuszy skrajnych dla porównania PEM vs. DOC wykazała, iż zakładając wartość współczynnika ryzyka zgonu dla porównania pemetreksedu z docetaksem równą dolnej granicy przedziału ufności oraz wartość współczynnika ryzyka progresji równą górnej granicy przedziału ufności (**scenariusz optymistyczny**), otrzymano najniższą wartość współczynnika efektywności kosztowej dla porównania pemetreksedu z docetaksem równą ■ (wartość ICUR = ■).

Zakładając wartość współczynnika ryzyka zgonu dla porównania pemetreksedu z docetaksem równą górnej granicy przedziału ufności oraz wartość współczynnika ryzyka progresji równą dolnej granicy przedziału ufności (**scenariusz pesymistyczny**) otrzymano najwyższą wartość współczynnika efektywności kosztowej dla porównania pemetreksedu z docetaksem równą ■ (wartość ICUR = ■).

ZESTAWIENIE KOSZTÓW TERAPII NDRP

Tab. 42 Wyniki zestawienia kosztów 1 cyklu terapii: pemetreksed vs. winorelbina, erlotynib (wg Tabel 33, 34 z analizy BIA).

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

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

Przy założeniu maksymalnej liczby cykli terapii pemetreksedem i winorelbina również 6 oraz erlotynibem również 52, leczenie II rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa z zastosowaniem **pemetreksedu** jest o ponad ■ **droższe** od terapii winorelbina oraz o ■ **tańsze** od terapii erlotynibem.

6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Tab. 43 Porównanie wyników analiz farmakoekonomicznych pemetreksedu vs docetaksel w terapii II linii pacjentów z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przedstawione w analizie

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki	Wnioski
SMC, 2008	Pacjenci z NDRP w II linii leczenia	Pemetreksed vs Docetaksel	3 lata	Płatnik publiczny	LY: 1,03 vs 0,89 QALY: 0,52 vs 0,49 Koszt (£) na LYG: 15 706 Koszt (£) na QALY: 21 926	Pemetreksed jest kosztowo-efektywny i kosztowo-użyteczny w porównaniu do terapii docetakselem.
NICE, Pemetreksed 2006 (UK)	Pacjenci z NDRP w II linii leczenia*	Pemetreksed vs Docetaksel	3 lata	Płatnik publiczny	11 m-cy vs 8,8 m-ca QALY: 18 672	Pemetreksed jest kosztowo-użyteczny w porównaniu do terapii docetakselem.
Asukai 2010	Pacjenci z NDRP (IIIB lub IV) o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa	Pemetreksedu vs. Docetaksel	3 lata	Płatnik publiczny	LY 1,03 vs 0,89 QALY: 0,52 vs 0,42 Koszt (€) na LYG: 17 225 Koszt (€) na QALY: 23 967	Pemetreksed jest kosztowo-efektywny i kosztowo-użyteczny w porównaniu do terapii docetakselem.

*model dotyczył pacjentów z populacji ogólnej tj. NDRP.

Tab. 44 Inne odnalezione analizy ekonomiczne

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki
NICE, Pemetreksed 2006 (UK)	Pacjenci z NDRP w II linii leczenia	Pemetreksed vs BSC	3 lata	Płatnik publiczny	Średnie przeżycie (m-ce): 8,76 vs 7,14 QALY: 0,44 vs 0,29 Współczynniki inkrementalne: Koszt (£) na QALY: 59 431
Araujo 2008 (Portugalia)	Pacjenci z NDRP (stadium III A, III B lub IV) po co najmniej 1 niepowodzeniu chemioterapii (2 lub 3 linia)	Erlotynib vs BSC, Erlotynib vs Docetaksel, Erlotynib vs Pemetreksed	2 lata	Płatnik publiczny	QALY: 0,250 vs 0,186; 0,250 vs 0,225; 0,250 vs 0,241 Współczynniki inkrementalne: Koszt (€) na LYG: 70 424 Koszt (€) na QALY: 161 742 Erlotynib terapią dominującą względem docetakselu i pemetreksedu

Stefani 2008 (Brazylia) - abstrakt	Pacjenci z NDRP w II linii leczenia	Erlotynib vs Docetaksel, Erlotynib vs Pemetreksed	126 dni	Płatnik prywatny	Koszt (R\$): 26,825 – erlotynib, 42,284 – docetaksel, 79,841 – pemetreksed
Kotowa 2007 (Niemcy) - abstrakt	Pacjenci z NDRP w II linii leczenia	Erlotynib vs Docetaksel, Erlotynib vs Pemetreksed	Kwartał	German statutory health insurance system	Koszt (€) na pacjenta: 8 172 – erlotynib, 8 055 – docetaksel, 15 870 – pemetreksed. Koszt (€) na pacjenta (włącznie z kosztami działań niepożądanych ¾ stopnia): 8 376 vs 9 976 i vs 16 596 8 376 vs 9 976 i vs 16 596

Źródło: Załącznik AW-55

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczoną przez producenta wykonano w celu oceny konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed) ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w terapii II rzutu zaawansowanego (stadium IIIB i IV) niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w warunkach polskich w porównaniu do sytuacji istniejącej, w której produkt leczniczy Alimta® jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w ww. wskazaniu.

Autorzy analizy podmiotu odpowiedzialnego zaznaczyli, iż „przyjęte założenia kliniczne, kosztowe, wartości użyteczności i metody w niniejszej analizie są bardzo zbliżone do przyjętych w analizie będącej podstawą pozytywnej rekomendacji z września 2010 r.; model wykorzystany do przeprowadzenia obliczeń w roku 2010 poddano aktualnie (kwiecień 2011) aktualizacji danych kosztowych.”

Podmiot odpowiedzialny aplikuje o zmianę sposobu finansowania leku ze środków publicznych tj. stosowanie Alimty® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ zamiast Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

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 pacjentów z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**, którzy poddawani są terapii II linii. Jest to populacja zgodna z zarejestrowanymi wskazaniami pemetreksedu.

W analizie założono brak wzrostu zachorowań na raka płuca (u mężczyzn obserwowany jest trwały spadek zachorowalności mężczyzn, wzrost u kobiet). Wielkość populacji rozpoczynającej leczenie II linii NDRP (stadium IIIB i IV) o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w kolejnych trzech latach horyzontu czasowego to: ■■■ (wariant prawdopodobny); ■■■ (wariant minimalny); ■■■ (wariant maksymalny). Liczebność pacjentów przyjmujących poszczególne schematy chemioterapii zdefiniowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w marcu 2010 r. w trzech ośrodkach klinicznych (Warszawa, Katowice, Kraków) oraz na podstawie danych uzyskanych z badania ankietowego w 2008 roku na zlecenie firmy Eli Lilly Sp. z o.o.

W analizie porównywano koszty:

- **scenariusza istniejącego**, w którym pemetreksed (Alimta®), docetaksel, erlotynib, gemcytabina oraz winorelbina są finansowane środkami publicznymi w leczeniu II linii NDRP w ramach **Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów** oraz
- **scenariusza nowego**, zakładającego finansowanie pemetreksedu, docetakselu, erlotynibu w ramach **terapeutycznego programu zdrowotnego**, natomiast finansowanie gemcytabiny i winorelbiny nie ulegnie zmianie (katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii).

Kształt scenariuszy określono w oparciu o uwagi wskazane we wcześniejszym raporcie AOTM: „Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Raport Nr: AOTM-OT-0348”.

Rozpatrywano również „wariant dodatkowy”, który zakłada finansowanie pemetreksedu, docetakselu, erlotynibu, gemcytabiny, winorelbiny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii II linii zaawansowanego NDRP, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. W nowym scenariuszu brak finansowania pemetreksedu ze środków publicznych, pozostałe substancje czynne finansowane są w ramach katalogu substancji czynnych.

Tab. 45 Uwzględnione w ramach porównanych scenariuszy schematy terapeutyczne [wg tab. 1 z analizy BIA podmiotu odpowiedzialnego].

Scenariusz:	Istniejący (wariant podstawowy i dodatkowy)	Nowy (wariant podstawowy)	Nowy (wariant dodatkowy)
Uwzględnione schematy terapeutyczne:	W Katalogu chemioterapii finansowany: <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed • docetaksel • erlotynib • gemcytabina • winorelbina. 	W Terapeutycznym Programie Zdrowotnym finansowany: <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed • docetaksel • erlotynib. W Katalogu chemioterapii finansowana: <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina • winorelbina. 	Pemetreksed nie finansowany ze środków publicznych. W Katalogu chemioterapii finansowany: <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel • erlotynib • gemcytabina • winorelbina.

Analizę wykonano przy wykorzystaniu **modelu Markova**, w którym rozpatrywano 5 hipotetycznych kohort pacjentów uwzględniając wyniki przedstawione w AEK (pemetreksed, docetaksel – odsetko przeżyć całkowitych, przeżyć bez progresji) oraz dodatkowo wyniki dla erlotynibu, gemcytabiny lub winorelbiny. Z uwagi na brak wiarygodnych danych odnośnie stosowania erlotynibu w terapii II rzutu NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, dla potrzeb analizy założono taką samą skuteczność kliniczną erlotynibu oraz pemetreksedu. Z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności klinicznej stosowania gemcytabiny lub winorelbiny w terapii II rzutu NDRP również na potrzeby analizy założono taką samą skuteczność wszystkich trzech interwencji.

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

- koszty substancji czynnych stosowanych w terapii II linii,
- koszty podania leku (chemioterapia doustna w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią; chemioterapia dożylna w ramach hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym; hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu),
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty monitorowania pacjentów (założono, iż koszt monitorowania nie będzie różnić przy zmianie sposobu finansowania),
- koszt opieki paliatywnej (hospicjum domowe).

Założono, że występowanie działań niepożądanych wpłynie na zmniejszenie dawki docetakselu i pemetreksedu, „gdyż działania niepożądane występują po podaniu leku i mogą zostać wyleczone do czasu następnego podania.”

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

Źródło: Załącznik AW-9

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

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

- 1) Przedłożona analiza wpływu na system ochrony zdrowia nie uwzględnia w swoich założeniach stosowania w II linii leczenia NDRP gefitynibu, pomimo, że w przedstawionej analizie wpływu na system ochrony zdrowia na stronie 14 znajduje się informacja, że „projekt terapeutycznego programu zdrowotnego dla leczenia II linii niedrobnokomórkowego raka płuca uwzględnia pemetreksed, docetaksel, erlotynib i gefitynib”. W dyskusji wspomniano, iż nie uwzględniono gefitynibu ze względu na fakt, iż nie jest on obecnie finansowany, a przeprowadzone badanie ankietowe wskazuje, iż stosowany jest on u 2% chorych. Jednak biorąc pod uwagę fakt, iż w analizie wpływu na system ochrony zdrowia rozpatruje się tzw. nowy scenariusz, a gefitynib znalazł się w projekcie programu istnieje więc możliwość finansowania ze środków publicznych także tego produktu leczniczego.
- 2) W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie założono, iż „nie ma powodów przypuszczać, że odsetek osób leczonym pemetreksedem wzrośnie, gdy nastąpi jego finansowanie w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego. Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu Alimta® ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego jest tylko zmianą z obecnego sposobu finansowania preparatu ze środków publicznych.” Jednocześnie zwrócono uwagę, iż zastosowanie pemetreksedu finansowanego w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów określone jest jedynie kodem ICD 10, tymczasem w przypadku programu terapeutycznego gdzie istnieją ścisłe kryteria włączenia pacjentów, co może sprawić, iż populacja leczona pemetreksedem finansowanym w ramach TPZ może być mniejsza niż populacja w Katalogu chemioterapii.
- 3) Do przedstawionej analizy wpływu na system ochrony zdrowia włączono oszacowania dla gemcytabiny pomimo, iż w analizie ekonomicznej odstępiono od porównania pemetreksed vs gemcytabina ze względu na zmienione wskazania rejestracyjne dla produktu leczniczego Gemzar®. W analizie problemu decyzyjnego zaznaczono, iż „prawdopodobnie wpłynie to na zmniejszenie częstości stosowania leku w warunkach praktyki klinicznej w Polsce”. Oszacowując odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne schematy II rzutu NDRP nie rozważano możliwości zmniejszenia liczby osób przyjmujących gemcytabinę, a w związku z tym również zmianę podziału rynku.
- 4) Brak uzasadnienia przedziałów testowanych w ramach scenariuszy minimalnego i maksymalnego. Dla oszacowania odsetek osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa kwalifikujących się do leczenia II rzutu pemetreksedem założono, że po prostu będą różnić się o +/- 20%.
- 5) W analizie wrażliwości przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny nie sprawdzono tak istotnych kwestii jak np. zmiana kosztu substancji czynnych, liczebność populacji, maksymalną liczbę cykli pomimo, że we wcześnie
- 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).

Źródło: Załącznik AW-9, AW-56

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Tab. 46 Całkowite nakłady płatnika publicznego oraz koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego i istniejącego (wg Tabel 43, 44, 45 z analizy BIA producenta).

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

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia, która była podstawą oceny we wcześniejszym raporcie AOTM (Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Raport Nr: AOTM-OT-0348 Załącznik AW) jedynym kosztem różniącym pomiędzy programem terapeutycznym, a Katalogiem chemioterapii był **koszt diagnostyki**. Pod wpływem uwagi AOTM iż, „całkowite koszty diagnostyki w czasie trwania terapii mogą nie stanowić kosztu różniącego” w obecnie przygotowanej analizie uznano, iż koszty diagnostyki są takie same zarówno w PT jak i KCh. Zatem inkrementalne koszty zmiany sposobu finansowania we wszystkich 3 latach analizy jest równy ■.

Całkowite nakłady płatnika publicznego z tytułu realizacji scenariusza istniejącego (finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w ramach KCh) oraz scenariusza nowego w kolejnych 3 latach od podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leczenia produktem leczniczym Alimta® w ramach PT w terapii II linii pacjentów z NDRP (stadium IIIB i IV), o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wynoszą ■ w odpowiednio I., II., i III. roku od podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania.

Tab. 47 Wyniki analizy wrażliwości dla wybranych parametrów wariantu podstawowego analizy (wg Tabeli 55 z BIA producenta).

Wyniki analizy wrażliwości	Koszt inkrementalny w przypadku realizacji scenariusza nowego (dolna granica przedziału niepewności parametrów)			Koszt inkrementalny w przypadku realizacji scenariusza nowego (górną granicą przedziału niepewności parametrów)		
	1 rok analizy	2 rok analizy	3 rok analizy	1 rok analizy	2 rok analizy	3 rok analizy
Ryczałt za diagnostykę w TPZ (średnia wartość)	■	■	■	■	■	■
Ryczałt za diagnostykę w TPZ (minimalny, maksymalny)	■	■	■	■	■	■

Parametrem wpływającym na wyniki analizy wpływu na budżet jest wysokość kosztów monitorowania w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu w ramach TPZ pemetreksedu, docetakselu i erlotynibu (scenariusz nowy). Przy założeniu kosztów monitorowania równych najmniejszej wartości ryczału za diagnostykę w programach onkologicznych tj. ■, realizacja scenariusza nowego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego. W sytuacji przyjęcia kosztów monitorowania równych maksymalnej wysokości ryczału za diagnostykę w programach onkologicznych wynoszącej ■ PLN/rok realizacja scenariusza nowego wiązałaby się z dodatkowymi nakładami dla płatnika publicznego.

Nie obserwowano zmian wyników końcowych analizy w przypadku zmiany wartości innych testowanych parametrów.

Analiza scenariuszy skrajnych (tj. minimalnego i maksymalnego) wpływu na budżet przeprowadzona wykazała, iż w przypadku

- realizacja **minimalnego scenariusza** liczebności ocenianej populacji będzie wiązać się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego wynoszącymi: [REDACTED] w 1 roku, [REDACTED] w 2 roku oraz [REDACTED] w 3 roku analizy
- realizacja **maksymalnego scenariusza** liczebności ocenianej populacji będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego wynoszącymi: [REDACTED] w 1 roku, [REDACTED] w 2 roku oraz [REDACTED] w 3 roku analizy.

Źródło: Załącznik AW-9

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

Cytaty z analizy producenta:

„Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia utrzyma dostępność analizowanej interwencji dla pacjentów poddanych terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu Alimta® ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego jest tylko zmianą obecnego sposobu finansowania preparatu ze środków publicznych (...).

Kontynuacja finansowania pemetreksedu ze środków publicznych wpływa na wyniki zdrowotne poprzez dodatkowe zyskane lata życia oraz zyskane lata życia w pełnym zdrowiu, w porównaniu do ewentualnego braku finansowania pemetreksedu ze środków publicznych.

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. Stosowanie analizowanego schematu nie wymaga zapewnienia żadnych dodatkowych środków ostrożności. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie chemioterapię w raku płuca będą w stanie prowadzić również terapię produktem leczniczym Alimta®.

Uważa się, że decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® 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 kontynuacji finansowania produktu leczniczego Alimta® ze środków publicznych nie powinna wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia.”

„Wyniki niniejszej analizy finansowej sugerują, że realizacja nowego scenariusza (finansowanie produktu leczniczego Alimta® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia) nie będzie wymagała dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego.

(...) decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi (...). Nie znaleziono 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 miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa).

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 ([REDACTED]).

Należy uznać, że stosowanie pemetreksedu stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych (pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa), dla których obecnie dostępne metody leczenia są mało skuteczne.

Rozważana w niniejszym opracowaniu decyzja nie powinna powodować problemów społecznych.

Pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej:

- utrzyma poziom satysfakcji analizowanych pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ze względu na zapewnienie dostępności pacjentowi do 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.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Alimta® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia nie zidentyfikowano przeciwników decyzji.

Podsumowanie wpływu podjęcia finansowania produktu leczniczego Alimta® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego, zamiast aktualnego finansowania w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na aspekty społeczne, etyczne oraz organizacyjne zostało zawarte w poniższej tabeli.”

Tab. 48 Analiza SWOT przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu Alimta® (pemetreksed) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w terapii II rzutu zaawansowanego/ przerzutowego (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w Polsce w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki, w której produkt leczniczy Alimta® jest finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w ww. wskazaniu
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego, • zwiększenie dostępu pacjenta do ocenianej interwencji – efektywnego klinicznie preparatu, • stosowanie pemetreksedu wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia oraz lat życia w pełnym zdrowiu wśród pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania leczenia docetakselu, • brak dodatkowych kosztów dla finansowania w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> • mogą pojawić dodatkowe koszty dla pacjenta w sytuacji finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego gdy ulegnie zwiększeniu populacja pacjentów stosujących pemetreksed, • konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach – stworzenie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> • brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, • utrzymanie poziomu satysfakcji analizowanych pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ze względu na zapewnienie dostępności pacjentowi do drogiego leku, • zapewnienie równego dostępu do świadczeń, • podjęcie decyzji o finansowaniu Alimta® w ramach TPZ nie będzie generować dylematów moralnych wśród lekarzy prowadzących terapię analizowanych pacjentów, • podjęcie decyzji o dalszym finansowaniu Alimta® w ramach TPZ nie będzie generować problemów dotyczących płci oraz rodzinnych, ani innych problemów społecznych, • podjęcie decyzji o dalszym finansowaniu produktu Alimta® w ramach TPZ nie zmieni ani nie spowoduje stygmatyzacji, • lepsza kontrola płatnika publicznego w zakresie wskazań w jakich pemetreksed będzie finansowany ze środków publicznych, • finansowanie w ramach TPZ zapewni jednolite dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia pemetreksedem, • finansowanie w ramach TPZ zapewnia jednolite dla całego kraju kryteria monitorowania i odpowiedzi

	<p>pacjenta na leczenie (ujednoczenie praktyki klinicznej),</p> <ul style="list-style-type: none">• lepsza kontrola wydatków w przypadku finansowania pemetreksedu w TPZ niż kontynuacja finansowanie w ramach Katalogu chemioterapii
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none">• nie zidentyfikowano

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Cytat z analizy producenta:

„Za podjęciem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- pemetreksed jest jedną z niewielu opcji leczniczych dostępnych i stosowanych w warunkach realnej praktyki klinicznej dla chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do progresji po zastosowaniu chemioterapii w I linii,
- wykazano istotny wpływ preparatu Alimta® na wydłużenie przeżycia całkowitego w analizowanej grupie chorych,
- wykazano lepszy profil bezpieczeństwa leczenia pemetreksedem w porównaniu do terapii docetakselem,
- w ramach niniejszego opracowania wykazano, że terapia pemetreksedem wpływa na poprawę jakości życia pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania docetakselu (poprzez zwiększenie liczby zyskanych lat życia i lat życia w pełnym zdrowiu),
- produkt leczniczy Alimta® (pemetreksed) posiada już rekomendację Prezesa AOTM do finansowania w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego,
- finansowanie pemetreksedu w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego umożliwi płatnikowi publicznemu lepszą kontrolę nad wskazaniami w których lek będzie stosowany i tym samym wydatkami, niż kontynuacja finansowania w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.”

Źródło: Załącznik AW-55

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

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

Forma finansowania	Ekspert
KCh	„/ - /”
PT	<p>Finansowanie z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanej w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których stwierdza się przewagę histologicznych typów innych niż płaskonabłonkowy, jest uzasadnione ze względu na wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systematycznego przeglądu (Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol J-L. Second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. Lung Cancer 2006; 51: 159-172) oraz metaanalizy (Tassinari D, Scarpi E, Sartori S i wsp. Second line treatments in non-small-cell lung cancer: a review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. Chest 2009; 135: 1596-1609) badań z losowym doborem chorych, które do wykazały znamienne poprawę pod względem wskaźników przeżycia chorych poddawanych chemioterapii po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia w porównaniu do objawowego leczenia; • badania z losowym doborem chorych (Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597), które wykazało porównywalny wpływ pemetreksedu i docetakselu w ramach drugiej linii leczenia na wskaźniki przeżycia i jakości życia chorych; • analizy podgrup w badaniu z losowym doborem chorych (Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597) oraz badania z zastosowaniem pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia (Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with

	<p>cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551), który wykazała większą skuteczność pemetreksedu w przypadku stosowania u chorych z przewagą w nowotworze niepłaskonabłonkowych typów histologicznych.</p> <p>Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznych korzyści w związku z zastosowaniem chemioterapii w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca – niezależnie od stosowanego leku – jest większe w sytuacji, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza chemioterapia (pierwsza linia leczenia) prowadzi do uzyskania obiektywnej odpowiedzi; • czas między zakończeniem wcześniejszej chemioterapii i progresja choroby jest dłuższy niż 3 miesiące; • stan ogólnej sprawności jest nadal dobry; • zaawansowanie nowotworu jest stosunkowo niewielkie (np. zajęcie pojedynczego narządu wobec wielonarządowego zaawansowania). <p>Poza tym, skuteczność chemioterapii w leczeniu drugiej linii jest nieco większa u kobiet oraz u chorych z przewagą niepłaskonabłonkowych typów raka (Tassinari D, Scarpi E, Sartori S i wsp. Second line treatments in non-small-cell lung cancer: a review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. Chest 2009; 135: 1596-1609 // Di Maio M, Lama N, Morbiato A i wsp. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: A prognostic score from individual data of nine randomised trials. Eur J Cancer 2010; 46: 735-743).”</p>
KCh	„/ - /”
PT	<p>„Finansowanie z publicznych środków chemioterapii z udziałem pemetreksedu stosowanej w ramach drugiej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub w stadium rozsiewu niedrobnokomórkowego raka płuca, z histologicznym typem innym niż rak płaskonabłonkowy, jest uzasadnione ze względu na wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania III fazy z randomizacją losowym porównującego docetaksel do pemetreksedu (Hanna N, i wsp. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597), które wykazało porównywalny wpływ pemetreksedu i docetakselu w ramach drugiej linii leczenia na wskaźniki przeżycia (PFS i OS) oraz jakość życia chorych. Wykazano lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki neutropenicznej). • badania klinicznego III fazy z randomizacją i analizy podgrup (typ histologiczny) (Scagliotti G i wsp. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551), które wykazało większą skuteczność pemetreksedu (wydłużenie PFS) u chorych z rozpoznaym rakiem niepłaskonabłonkowym (rak gruczołowy i rak wielkomórkowy). Zależności i takiej nie wykazano dla raka płaskonabłonkowego. • Meta analizy badań klinicznych z zastosowaniem chemioterapii drugiej linii (Barlesi F i wsp. Lung Cancer 2006; 51: 159-172) oraz kolejnej metaanalizy (Tassinari D i wsp. Chest 2009; 135: 1596-1609). Poprawa PFS i OS dotyczyła chorych otrzymujących chemioterapię II linii.”
KCh	<i>Ekspert nie wskazał argumentów</i>
PT	„Leczenie zgodne z rejestracją i obowiązującymi standardami, głównie w odniesieniu do chorych z rakiem gruczołowym. Potencjalnie mniejsza toksyczność leczenia.”
	„Jest to jedna z niewielu opcji leczniczych u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do progresji po zastosowaniu chemioterapii w I linii. W dużym badaniu III fazy typu non-inferiority skuteczność pemetreksedu była w tej grupie chorych porównywalna ze skutecznością docetakselu, który jest standardowym lekiem stosowanym w tym wskazaniu. Równocześnie leczenie pemetreksedem związane było z nieco lepszym profilem toksyczności.”

*Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

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

Forma finansowania	Ekspert
KCh	„/ - /”
PT	„/ - /”
KCh	„/ - /”
PT	„/ - /”
KCh	Ekspert nie wskazał argumentów
PT	„Brak argumentów przeciw”
	„Leczenie pemetreksedem jest znacznie droższe niż leczenie docetaksem w tym samym zastosowaniu. Jest to postępowanie typowo paliatywne, a bezwzględny zysk w postaci przedłużenia całkowitego przeżycia jest niewielki (zakładając, że skuteczność pemetreksedu jest taka sama jak docetakselu, dla którego istnieje dowód w postaci badania porównawczego III fazy z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej).”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

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

Ekspert	Stanowisko własne
	<p>„Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca może dotyczyć chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z rozpoznaniem gruczolakoraka lub wielokomórkowego raka oraz nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych; • w stopniach klinicznego zaawansowania IIIB (poza możliwościami radiochemioterapii lub radioterapii) lub IV; • w wieku powyżej 18. roku życia; • w stanie sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • poddawanych wcześniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych > 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia); • z progresją po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia); • z chorobowymi zmianami, które są możliwe do zmierzenia (w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania z wyjątkiem sytuacji potwierdzonej progresji); • bez objawów oraz otrzymujących stałe dawki kortykosteroidów w przypadku obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym; • z prawidłową czynnością szpiku kostnego (liczba granulocytów $1\ 500/\text{mm}^3$, liczba trombocytów $100\ 000/\text{mm}^3$); • z prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny $< 1,5$ x górnej granicy normy, klirens kreatyniny $45\text{ml}/\text{min}$); • z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny $< 1,5$ x górnej granicy normy, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy < 3 x górnej granicy normy lub < 5 x górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie); • bez przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12); • bez objawów niepożądanych po stosowaniu wcześniejszej chemioterapii (wyjątek – wyłysienie).”
	<p>Stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca może dotyczyć chorych:</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;

	<ul style="list-style-type: none">• możliwości obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie z zastosowanie schematu RECIST 1.1 w badaniu tomografią komputerową;• prawidłowej czynności szpiku kostnego (liczba granulocytów $1\ 500/\text{mm}^3$, liczba trombocytów $100\ 000/\text{mm}^3$);• 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;• zastosowania w pierwszej linii wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;• z progresją po wcześniejszej chemioterapii (tylko jedna linia leczenia);• bez objawów niepożądanych po stosowaniu wcześniejszej chemioterapii (wyjątek – utrata owłosienia).
	(patrz Tabela - Argumenty za finansowaniem – przyp. Analityka)
	<p>„Najpewniej wskaźniki farmakoekonomiczne pemetreksedu zastosowanego w niewyselekcjonowanej populacji chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z progresją po pierwszorazowej chemioterapii nie mieszczą się w granicach określonych dla technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Rozważałbym natomiast refundowanie leku w przypadku równoczesnego spełnienia trzech warunków:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Nowotwór ma postać histologiczna inną niż rak płaskonabłonkowy (istnieją dowody na nieco wyższą aktywność pemetreksedu niż docetakselu w tej subpopulacji), co wynika z niższej ekspresji syntazy tymidylanowej, głównego substratu dla pemetreksedu w rakach niepłasko nabłonkowych.2. We wcześniejszym leczeniu I linii uzyskano częściową odpowiedź trwającą co najmniej 3 m-ce (u chorych bez odpowiedzi na leczenie pierwszorazowe prawdopodobieństwo korzyści pod wpływem chemioterapii II linii jest bardzo małe).3. Nie ma przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii II linii (odpowiednia wydolność narządowa, stopień sprawności 0 lub 1 w skali WHO, dobra tolerancja chemioterapii I linii, brak utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia).”

*Ekspert zgłosił konflikt inetersów w odniesieniu do wszystkich opiniowanych substancji czynnych tj. pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu, erlotynibu.

Źródło: AW-2AW-3, AW-4, AW-5

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 II linii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Podmiot odpowiedzialny firma Eli Lilly Polska Sp. z o.o. **aplikuje o zmianę sposobu finansowania leku ze środków publicznych z finansowania w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na finansowanie w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego.**

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna producenta została wykonana w celu oceny efektów klinicznych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) stosowania preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w odniesieniu do stosowania w tym wskazaniu w Polsce docetakselu, erlotynibu i winorelbiny. Pemetreksed i docetaksel porównano bezpośrednio w oparciu o 8 publikacji dotyczących tego samego badania RCT (publikacją bazową była publikacja Hanna 2004) oraz o badanie wtórne Scagliotti 2009. Pemetreksed i erlotynib porównano w oparciu o wstępne wyniki badania RCT NCT00440414 zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym ASCO – Vamvakas 2010 oraz retrospektywnego badania koreańskiego o niższej wiarygodności – Hong 2010. Nie odnaleziono badań porównujących pemetreksed z winorelbina.

Pemetreksed vs docetaksel

W analizie **bez podziału na typy histologiczne** NDRP nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą **pemetreksed** a grupą przyjmującą **docetaksel** dla punktu końcowego **całkowite przeżycie pacjentów (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie ogółem (OR)**.

W subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym typem nowotworu mediany OS i PFS w grupie przyjmującej pemetreksed były niższe niż w grupie przyjmującej docetaksel, różnica dla OS była istotna statystycznie, dla PFS na pograniczu istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w OR.

W subpopulacji z **niepłaskonabłonkowym typem nowotworu** zaobserwowano znajdującą się **na pograniczu istotności statystycznej różnicę na korzyść pemetreksedu względem docetakselu w przypadku OS (mediana 9,3 vs 8,0** miesiące, HR zgonu: 0,78 [0,61; 0,997], p=0,048) i brak statystycznie istotnych różnic w przypadku PFS i OR. Dla pozostałych punktów końcowych nie są dostępne wyniki subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem NDRP.

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

Pemetreksed vs erlotynib

Według abstraktu konferencyjnego ASCO – Vamvakas 2010, u pacjentów przyjmujących chemioterapię w **II lub III linii leczenia** w badaniu RCT NCT00440414, w analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą pemetreksed a grupą przyjmującą erlotynib dla następujących punktów końcowych: **przeżycie całkowite (OS), przeżycie jednoroczne (1yOS), czas do progresji choroby (TTP), odpowiedź na leczenie ogółem (OR), odsetek kontroli choroby (DCR)**. Zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów z **nawrotem choroby** w grupie przyjmującej pemetreksed: 78,9% vs 91,3%, HR=0,86 [95%CI: 0,78; 0,95], p=0,003, NNT=9 [95%CI: 5; 23].

W koreańskim retrospektywnym nierandomizowanym badaniu Hong 2010 w subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu w grupie przyjmującej pemetreksed zaobserwowano statystycznie istotne **krótsze przeżycie wolne od progresji (PFS)** niż w grupie przyjmującej erlotynib.

Według analizy producenta ze względu na ograniczoną dostępność danych badania RCT Vamvakas 2010 i niską wiarygodność badania Hong 2010 obiektywne porównanie skuteczności klinicznej pemetreksedu z erlotynibem w terapii II linii niedrobnokomórkowego raka płuca nie jest aktualnie możliwe.

W trakcie przygotowywania raportu odnaleziono prezentację Vamvakas 2010, stanowiącą rozwinięcie i uzupełnienie abstraktu konferencyjnego ASCO Vamvakas 2010. W analizie **bez podziału na typy histologiczne** NDRP, u pacjentów przyjmujących chemioterapię w **II linii leczenia**, podobnie jak w abstrakcie Vamvakas 2010 (II i III linia leczenia) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: OS, 1yOS, TTP, OR, jednak w przeciwieństwie do wyników przedstawionych w abstrakcie, dotyczących łącznie II i III linii leczenia, w grupie przyjmującej pemetreksed w II linii leczenia zaobserwowano istotny statystycznie **wyższy odsetek kontroli choroby (DCR)** niż w grupie przyjmującej erlotynib.

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

Według prezentacji Vamvakas 2010 u pacjentów przyjmujących chemioterapię w **II lub III linii leczenia**, w analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, w grupie przyjmującej **pemetreksed** zaobserwowano w porównaniu do grupy przyjmującej **erlotynib** statystycznie istotny **wyższy odsetek pacjentów**, u których wystąpiły następujące działania niepożądane: **neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmęczenie**. Natomiast przypadki wysypki odnotowano tylko w grupie przyjmującej erlotynib.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania **pemetreksedu** (Alimta®) w leczeniu II linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, będących w stadium choroby IIIB lub IV, w odniesieniu do **monoterapii docetaksel** w warunkach polskich.

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

Zastosowanie pemetreksedu zamiast docetakselu w leczeniu II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, wiąże się z:

- kosztem równym ponad [REDACTED] za zyskany dodatkowy rok życia (LYG),
- kosztem równym [REDACTED] za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu (QALY)

w horyzoncie 3 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Na podstawie danych z analizy wpływu na system opieki zdrowotnej, w której uwzględniono komparatory tj. erlotynib i winorelbina wykonano zestawienie kosztów dla ww. produktów leczniczych oraz pemetreksedu. Założono maksymalną liczbę cykli terapii pemetreksedem i winorelbina również 6 oraz erlotynibem równej 52 (wg wytycznych klinicznych), leczenie II rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa z zastosowaniem **pemetreksedu** jest o ponad [REDACTED] **droższe** od terapii **winorelbina** oraz o [REDACTED] **tańsze** od terapii **erlotynibem**.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Analizę wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczoną przez producenta wykonano w celu oceny konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed) ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w terapii II rzutu zaawansowanego (stadium IIIB i IV) niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w warunkach polskich w porównaniu do sytuacji istniejącej, w której produkt leczniczy Alimta® jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w ww. wskazaniu.

Całkowite nakłady płatnika publicznego z tytułu realizacji scenariusza istniejącego (finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w ramach KCh) oraz scenariusza nowego w kolejnych 3 latach od podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leczenia produktem leczniczym Alimta® w ramach PT w terapii II linii pacjentów z NDRP (stadium IIIB i IV), o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa wynoszą [REDACTED] w odpowiednio I., II., i III. roku od podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że zastąpienie scenariusza istniejącego, w którym produkt leczniczy Alimta® jest finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, nowym scenariuszem zakładającym finansowanie produktu leczniczego Alimta® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia w

terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa nie wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego, koszty inkrementalne wynoszą:

- [REDACTED] (scenariusz minimalny [REDACTED]; scenariusz maksymalny [REDACTED]) w 1 roku,
- [REDACTED] (scenariusz minimalny [REDACTED]; scenariusz maksymalny [REDACTED]) w 2 roku
- [REDACTED] (scenariusz minimalny [REDACTED]; scenariusz maksymalny [REDACTED]) w 3 roku
analizy.

8. Piśmiennictwo

- [1] Alberta Health Service. Alberta Provincial Thoracic Malignancy Tumour Team. Clinical Practice Guideline Lu-003. Non-small cell lung cancer stage III. Date developed: July 2008. Date revised: September 2009
- [2] Alberta Health Service. Alberta Provincial Thoracic Malignancy Tumour Team. Clinical Practice Guideline Lu-003. Non-small cell lung cancer stage IV. Date developed: July 2008. Date revised: September 2009
- [3] Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. *Rev Port Pneumol* 2008, 14: 803-27.
- [4] Asukai Y, Valladares A, Camps C et al. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population. *BMC Cancer* 2010, 10: 26.
- [5] Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27(36):6251-66
- [6] Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol J-L. Second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer*. 2006; 51: 159-172.
- [7] Bearz A, Garassino I, Cavina R et al. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: a multi-institutional observational study. *Lung Cancer* 2008, 60: 240-5.
- [8] Bearz A, Garassino I, Tiseo M et al. Activity of pemetrexed on brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010, 68: 264-8.
- [9] Brophy KM, Scarlett-Ferguson H, Webber KS. *Clinical Drug Therapy for Canadian Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010
- [10] Bushill-Matthews L, Jackson D, Aristides M et al. Reducing health care burden for the treatment of toxicity associated with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who previously received chemotherapy: application to the UK setting. *European Journal of Cancer Supplements* 2003, 1(5): S231
- [11] Cancer Care Nova Scotia. 2007. Recommendation to the Cancer Systemic Therapy Policy Committee (CSTPC) from Capital District Health Authority/Cancer Care Nova Scotia. Guidelines for the Role of Pemetrexed in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NDRP)
- [12] Cancer Care Nova Scotia. 2007. Record of Recommendation Re: Funding pemetrexed (Alimta)
- [13] Capri S, Carillio G, Grossi F et al. Valutazione economica di erlotinib, docetaxel e pemetrexed nel trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2007, 9 (2): 113-124
- [14] Carlson J, Oestreicher N, Lubeck DP et al. Cost-effectiveness of erlotinib vs. docetaxel or pemetrexed in the treatment of refractory non-small cell lung cancer (NDRP). *J Clin Oncol* 2007, 25(18S): 7664
- [15] Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta. Europejskie Publiczne sprawozdanie oceniające (EPAR). Aneks I. EMEA 2009
- [16] ██████████ Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuc o histologii innej niż przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w warunkach polskich w odniesieniu do stosowania docetakselu w monoterapii. Analiza farmakoekonomiczna. Centrum HTA, Kraków kwiecień 2011
- [17] Chen YM, Perg RP, Tsai Ch-M et al. Pemetrexed Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Failing Previous Platinum-based Chemotherapy and with/without Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. *J Chinese Oncol Soc* 2008, 24(6):347-355
- [18] Cho E, Hong J, Kyung S et al. Pemetrexed versus gefitinib versus erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer by retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009, 27(suppl; abstr e19103)
- [19] **Chouaid C, Atsou K, Hejblum G et al. Economics of Treatments for Non-Small Cell Lung Cancer. Review Articles.** *Pharmacoeconomics* 2009, 27(2):113-125
- [20] Cohen MH, Johnson JR, Wang YC i wsp. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2005 Jun-Jul; 10 (6): 363-8.
- [21] Cullen MH, Zatlouk P, Sörenson S et al. A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008, 19: 939-45.
- [22] D'Addario G., Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 2009, 20 (Supplement 4): iv68-iv70,
- [23] D'Addario, Fruh M, Reck M et al. Metastatic non-small cell lung cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010, 21 (Supplement 5): v116-v119
- [24] Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27: 1836-43.
- [25] Didkowska J et al. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025r. Warszawa 2009
- [26] Drug induced Lyell and Stevens-Johnson syndromes. *Prescrire International*. February 2009, 18(99): 20-22; Translated from *Rev Prescrire* May 2008, 28(295): 347-350
- [27] European Medicines Agency. Alimta. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 2010; <http://www.ema.europa.eu>
- [28] Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F et al. Second-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008, 3(4): 430-440
- [29] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase iii trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004, 22(9): 1589-97.

- [30] Hanna N. Second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer: recent data with pemetrexed. *Clin Lung Cancer* 2004, 5 Suppl 2: S75-9.
- [31] Haute Autorite De Sante (HAS), Commission de la Transparence. 2008. Alimta 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 383 080-2) B/1; Alimta 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 565 825-3)B/1
- [32] Haute Autorite De Sante (HAS), Commission de la Transparence. 2005. ALIMTA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/1
- [33] Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No Study Left Behind: A Network Meta-Analysis in Non-Small-Cell Lung Cancer Demonstrating the Importance of Considering All Relevant Data. *Value Health*. 2009 Apr 23. Published Online: Apr 23 2009 1:34PM
- [34] Hong J, Kyung SY, Lee SP. Pemetrexed versus gefitinib versus erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med*. 2010 Sep;25(3):294-300.
- [35] Hu GY, Qiu H, Xiong HH et al. Clinical observation of efficacy of pemetrexed as second-line therapy in treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*;2009-05
- [36] Institut Català d'Oncologia. 31-5-2005 FÀRMAC PEMETREXED/ MESOTELIOMA/CPCNP 2ª línia. INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
- [37] Institut Català d'Oncologia. COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA Acord 2005_02
- [38] Jassem J, Biernat W, Drosik K et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Nowotwory Journal of Oncology* 2010, 60(3):51-63
- [39] Jassem J, Drosik K, Dziadziuszko R et al. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. *Nowotwory Journal of Oncology* 2007; 57: 711-718.
- [40] Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 418–431
- [41] ██████████ Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.3. Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik. Kraków 2010
- [42] Kawaguchi T, Matsumura A, Fukai S at al. Japanese ethnicity compared with caucasian ethnicity and never-smoking status are independent favorable prognostic factors for overall survival in non-small cell lung cancer: a collaborative epidemiologic study of the national hospital organization study group for lung cancer (nhsglc) in japan and a southern california regional cancer registry databases. *J Thorac Oncol* 2010, 5: 1001-10.
- [43] Kim H, Kang MS, Na II at al. The similar survival benefits of stable disease and partial response to pemetrexed in previously treated non-small cell carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010, 136: 547-52.
- [44] Kim HO, Lee SY, Shim JJ at al. A case of pemetrexed-induced acute lung injury in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010, 5: 401-2.
- [45] ██████████ Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTM-OT-0348. Warszawa sierpień 2010
- [46] Kotowa W, Gatzemeier U, Pirk O et al. Comparison of the estimated costs of erlotinib, docetaxel and pemetrexed for the second-line treatment of non-small cell lung cancer from the German healthcare perspective. *Journal of Medical Economics* 2007; 10: 255–271
- [47] Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K at al. Drobnokomórkowy rak płuca. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007, 3(1):1-7
- [48] 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/>.
- [49] Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 5(1):1-8
- [50] Kubota K, Niho S, Enatsu S. et la. Efficacy differences of pemetrexed by histology in pretreated patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: review of results from an open-label randomized phase II study. *J Thorac Oncol*. 2009 Dec;4(12):1530-6
- [51] Latz JE, Schneck KL, Nakagawa K at al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of pemetrexed and neutropenia: effect of vitamin supplementation and differences between japanese and western patients. *Clin Cancer Res* 2009, 15: 346-54.
- [52] Lee GJ, Jung MH, Jang TW et al. Efficacy and Safety of Pemetrexed in Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Tuberc Respir Dis* 2009, 67:121-126
- [53] Lee HY, Ahn M, Park YH at al. Adenocarcinoma has an excellent outcome with pemetrexed treatment in korean patients: a prospective, multicenter trial. *Lung Cancer* 2009, 66: 338-43.
- [54] Lee KY. Fatal tumor lysis syndrome in malignant pleural mesothelioma after pemetrexed/carboplatin therapy. *J Thorac Oncol* 2008, 3:S88.
- [55] Lyseng-Williamson KA. Erlotinib. A Pharmacoeconomic Review of its Use in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* 2010, 28 (1): 75-92
- [56] ██████████ Analiza kliniczna preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii II linii niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w porównaniu do docetakselu, erlotynibu lub winorelbiny. Przegląd systematyczny. Centrum HTA, Kraków kwiecień 2011
- [57] ██████████ Finansowanie ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii II linii niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Analiza problemu decyzyjnego. Centrum HTA, Kraków kwiecień 2011

- [58] Ministry of Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs. Committee to Evaluate Drugs (CED) Recommendation and Reasons. August 2008. Pemetrexed (for non-small cell lung cancer).
- [59] Nafees B., Stafford M., Gavriel S., Bhalla S. Health state utilities in UK for second-line advanced non-small cell lung cancer. Presented at the International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th European Congress, October 28-31, 2006; Copenhagen, Denmark.
- [60] National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. v. 3.2011
- [61] National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment 2009 <http://www.cancer.gov/>
- [62] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance 124. August 2007. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. (<http://www.nice.org.uk/>)
- [63] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance 162. November 2008. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer.
- [64] National Institute for Health and Clinical Excellence. Liverpool Reviews and Implementation Group. Pemetrexed for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. ERG Report 2006
- [65] National PBM Drug Monograph Pemetrexed (Alimta®) March 2005. Veterans Health Administration Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel.
- [66] NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium (SMC). 8 August 2008. Re-Submission. Pemetrexed, 100mg, 500mg powder for solution for intravenous infusion (Alimta®). No. (342/07). (<http://www.scottishmedicines.org.uk>)
- [67] November 2004 PBAC Outcomes – Positive Recommendations. Pemetrexed Disodium powder for injection vial, 500 mg, Alimta® Eli Lilly Australia Pty Ltd
- [68] Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques (OMIT). Bretagne pays de la Loire. Référentiel par médicament – 30.03.2007
- [69] Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques (OMIT). Bretagne pays de la Loire. Référentiel par médicament – 06.10.2008
- [70] Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K et al. Efficacy and Safety of Two Doses of Pemetrexed Supplemented with Folic Acid and Vitamin B12 in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 2008;14 (13): 4206-4212.
- [71] OncoCentre.2009. Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre. Tumeurs thoraciques.
- [72] Ou SI, Ziogas A & Zell JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (nsccl) and is independent of smoking status. J Thorac Oncol 2009, 4: 1083-93.
- [73] Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeek JP et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. Annals of Oncology 2010, 21: 692–706.
- [74] Park GM, Han KS, Chang YH et al. Immune hemolytic anemia after treatment with pemetrexed for lung cancer. J Thorac Oncol 2008, 3: 196-7.
- [75] Pass HI, Carbone DP, Johnson DH. Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). 2010
- [76] Pavlakis N, Mitchell PL, Stynes G et al. Cost-effectiveness of pemetrexed for previously treated advanced nonsmall cell lung cancer. J Clin Oncol 2005, 23(16S): 6084
- [77] Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John W, Scagliotti G, Is Pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NDRP). European Conference on Clinical Oncology (ECCO) poster, September 23-27, 2007, Barcelona, Spain
- [78] Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John W, Scagliotti G, Is Pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NDRP). Journal of Thoracic Oncology 2007; 2; 8 (supp 4); S851
- [79] Porta JMP, Vicente de Vera Floristán C, Inglán PB et al. [acute renal failure associated with pemetrexed (alimta)]. Nefrologia 2009, 29: 610-1.
- [80] Portal Medycyna Praktyczna. www.mp.pl
- [81] Prescrire. Pemetrexed. Pleural mesothelioma: a first encouraging trial. Prescrire International 2005; 14(80): 212-215, translated from Revue Prescrire 2005; 25(264): 572-576 (www.english.prescrire.org)
- [82] Protocol H3E-MC-JMEI(b), ALIMTA (LY231514), A phase 3 trial of Alimta vs Docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NDRP) who were previously treated with chemotherapy: 79-81.
- [83] PTAC meeting – 8 & 9 August 2007. Pemetrexed disodium (Alimta) for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. (<http://www.pharmac.govt.nz>)
- [84] Pujol J-L, Paul S, Chouaki N, Peterson P, Moore P, Berry DA, Salzberg M, Survival without Common Toxicity Criteria Grade . Toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NDRP): A risk-benefit analysis. Journal of Thoracic Oncology 2007 May, 2 (5): 397-401.
- [85] Qi Y, Schild SE, Mandrekar SJ et al. Pretreatment quality of life is an independent prognostic factor for overall survival in patients with advanced stage non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2009, 4: 1075-82.
- [86] Renal failure caused by drugs. Prescrire international. February 2010, 19(105): 18-21; Translated from Rev Prescrire July 2009, 29(309): 506-510
- [87] Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al. Guideline update for mascc and esmo in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the perugia consensus conference. Ann Oncol 2010, 21 Suppl 5: v232-43.

- [88] Rubio-Terres C, Alberola V, Casal J et al. Análisis farmacoeconómico del tratamiento con erlotinib, docetaxel, pemetrexed o tratamiento de soporte en pacientes con CPNM avanzado previamente tratado con quimioterapia. *Pharmacoeconomics spanish research articles*. 2007; 3:137–149.
- [89] Russo F, Bearz A, Pampaloni G. Pemetrexed single agent chemotherapy in previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2008, 8: 216.
- [90] Rzyman W. Rak płuca. *Forum medycyny rodzinnej*. 2008;2(6):407-419
- [91] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The differential efficacy of pemetrexed according to nscclc histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009, 14: 253-63.
- [92] Scagliotti GB. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6 (1):64-70
- [93] Shvartsbeyn M & Edelman MJ. Pemetrexed-induced typhilitis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008, 3: 1188-90.
- [94] Smit EF, Mattson K, von Pawel J et al. ALIMTA® (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Annals of Oncology* 14: 455–460, 2003.
- [95] Spirig C, Omlin A, D'Addario G et al. Radiation recall dermatitis with soft tissue necrosis following pemetrexed therapy: a case report. *J Med Case Reports* 2009, 3: 93.
- [96] Sun J, Oh D, Lee S et al. The relationship between response to previous systemic treatment and the efficacy of subsequent pemetrexed therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010, 68: 427-32.
- [97] Szczeklik A et al, Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
- [98] Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M, Utilities associated with non-small cell lung cancer (NDRP): a community study, Oxford Outcomes Ltd, Oxford, Oxon, United Kingdom, ²Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, Herts, United Kingdom. 2006
- [99] Tiseo M, Gelsomino F, Bartolotti M et al. Typhilitis during second-line chemotherapy with pemetrexed in non-small cell lung cancer (nscclc): a case report. *Lung Cancer* 2009, 65: 251-3.
- [100] Union form International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours – 7th Ed. Changes between the 6th and 7th editions. Prezentacja 2010. http://www.uicc.org/sites/clonesource.agenceinovae.com/files/TNM%20Classification%20of%20Malignant%20Tumours_Website_16%20November%202010_0.pdf
- [101] Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco (UVEF). PEMETREXED per le indicazioni: combinazione con cisplatina indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile e in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma (03-05-2005)
- [102] Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco (UVEF). PEMETREXED per trattamento carcinoma polmonare non a piccole cellule. (Nuovo allargamento indicazione) (27-05-2009)
- [103] Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NDRP): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *J Clin Oncol* 2010, 28:7s (suppl; abstr 7519)
- [104] Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NDRP): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. http://www.asco.org/ASCOv2/MultiMedia/Virtual%20Meeting?&vmview=vm_session_presentations_view&confID=74&rackID=23&sessionID=3442&sortBy=PT (presentation ASCO 2010)
- [105] Weiss GJ, Langer C, Rosell R et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 4405-11.
- [106] Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007, 18: 453-60.
- [107] Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the national cancer institute of canada clinical trials group study br.21. *J Clin Oncol* 2008, 26: 2350-7.
- [108] Wojciechowska U et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.
- [109] Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii - Instytutu im Marii Skłodowskiej-Curie Warszawa 2006
- [110] Wrona A, Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009
- [111] Ye X, Darkow T, Reyes C. Adverse effects and associated costs with second- and third-line therapies for nonsmall cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27(15S):e19009
- [112] ZÁSADY CYTOSTATICKÉ LÉČBY MALIGNÍCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ 9. vydání Česká onkologická společnost ČLS JEP. Platnost od 1. 7. 2009

9. Załączniki

- AW-1. korespondencja
[redacted]
- AW-6. raport AOTM-OT-0348
[redacted]
- AW-8. pismo [redacted] z dnia 2 kwietnia 2010 r. znak:
NFZ/CF/DGL/2010/073/0124/W/06832/ALA
- AW-9. [redacted] Analiza BIA. Kraków, kwiecień 2011
- AW-10. pismem z dnia 26.04.2011r. znak NFZ/CF/DGL/2011/073/0120/W/11852/MJ
- AW-11. rekomendacja kliniczna Polska PTO 2010
- AW-12. rekomendacja kliniczna Polska PTOK 2009
- AW-13. rekomendacja kliniczna Polska PUO 2009
- AW-14. rekomendacja kliniczna Europa ESMO 2010
- AW-15. rekomendacja kliniczna Świat IASLC 2010
- AW-16. rekomendacja kliniczna Świat EORCT/SIOG 2010
- AW-17. rekomendacja kliniczna Świat IPE 2008
- AW-18. rekomendacja kliniczna Czechy ČOS ČLS JEP 2009
- AW-19. rekomendacja kliniczna Francja OncoCentre 2009
- AW-20. rekomendacja kliniczna Francja OMIT 2008
- AW-21. rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2005
- AW-22. rekomendacja kliniczna Hiszpania ICO 2005
- AW-23. rekomendacja finansowa UK Anglia NICE 2007
- AW-24. rekomendacja kliniczna Włochy UVEF 2009
- AW-25. rekomendacja kliniczna Kanada AHS 2008 NSCLC III, rekomendacja kliniczna Kanada AHS 2008 NSCLC IV
- AW-26. rekomendacja kliniczna Kanada CCNS 2007
- AW-27. rekomendacja kliniczna USA NCCN 2011
- AW-28. rekomendacja kliniczna USA ASCO 2009
- AW-29. rekomendacja kliniczna USA PBM 2005
- AW-30. rekomendacja finansowa Francja HAS 2008
- AW-31. rekomendacja finansowa UK Szkocja SMC 2008
- AW-32. rekomendacja finansowa Australia PBAC 2004
- AW-33. rekomendacja finansowa Kanada CED 2008
- AW-34. rekomendacja finansowa Nowa Zelandia PTAC 2007
- AW-35. [redacted] Analiza kliniczna. Kraków, kwiecień 2011
- AW-36. metaanaliza Hawkins 2009
- AW-37. badanie pierwotne Hanna 2004
- AW-38. badanie pierwotne Pujol 2007
- AW-39. badanie pierwotne Peterson 2007 (abstrakt i prezentacja)
- AW-40. badanie pierwotne Weiss 2006
- AW-41. badanie pierwotne Manegold 2003 (abstrakt)
- AW-42. badanie pierwotne Hanna 2003 (abstrakt)
- AW-43. badanie pierwotne Pujol 2004
- AW-44. badanie pierwotne Demarinis 2006 (abstrakt)
- AW-45. badanie pierwotne Hong 2010
- AW-46. badanie pierwotne Lee HY 2009
- AW-47. badanie pierwotne Ohe 2008
- AW-48. badanie pierwotne Kubota 2009
- AW-49. badanie pierwotne Russo 2008
- AW-50. badanie pierwotne Bearz 2008
- AW-51. badanie pierwotne Cullen 2007
- AW-52. badanie pierwotne Smitt 2003
- AW-53. badanie pierwotne Vamvakas 2010 (abstrakt i prezentacja)
- AW-54. ocena formalna strategia wyszukiwania
- AW-55. [redacted] Ocena zasadności ekonomicznej Kraków, kwiecień 2011
- AW-56. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2011
- AW-57. badanie Scagliotti 2009