



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 45/2011 z dnia 9 czerwca 2011r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)”
(w drugiej linii leczenia)**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej produkt leczniczy pemetreksed w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej w proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup badania RCT porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetakselem w II linii leczenia w podgrupie chorych z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym. Nie wykazano, natomiast, takiego zysku w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Uzasadnia to zastosowanie leku w podgrupie chorych, którą określa program terapeutyczny. Wykazano też lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki) w porównaniu z chorymi leczonymi docetakselem. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu nowych propozycji cenowych leku, w porównaniu z efektywnością kosztową ocenianą w oparciu o aktualne ceny produktu.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.” nr AOTM-OT-0443.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy płuca (kod ICD-10: C34–C34.9) jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Z uwagi na różny przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie, raki płuca najczęściej dzieli się na raki niedrobnokomórkowe (NDRP), stanowiące około 80% wszystkich nowotworów płuca, oraz raki drobnokomórkowe (około 20%). W grupie NDRP wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%) oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczołowy (około 40%) i wielkokomórkowy (około 10%).¹¹ Podział ten znajduje uzasadnienie w odmiennym przebiegu klinicznym, podejściu terapeutycznym, a także różnicach w zakresie rokowania. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od pozostałych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych i klinicznych (wysoki



wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość).¹⁻⁷ Niniejsze stanowisko odnosi się wyłącznie do pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca.

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych) i ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.¹⁻⁷

Rozpoznanie obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego z wykorzystaniem skali TNM-UICC (z ang.: *Tumour, Node, Metastasis - International Union Against Cancer*) poprzez ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T; stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N; metody diagnostyczne: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, przezprzełykowa ultrasonografia i przezoskrzelowa ultrasonografia) oraz narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M; metody diagnostyczne: USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu, scyntygrafia kości, obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, PET, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich). W siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuca: rak utajony, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T i N, M1).¹⁻⁷

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy głównie od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, w mniejszym stopniu jest związane z działaniem środowiskowych czynników fizycznych i chemicznych (np. azbest) oraz genetycznych. Rak płuca rozwija się najczęściej w dużych oskrzelach. Nowotwór może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej. Postać obwodowa występuje rzadziej i zwykle dotyczy raka o histologii gruczołowej. Przerzuty nowotworu pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności dotyczą drugiego płuca, wątroby, mózgu, kości, nadnerczy, szpiku kostnego, a także tkanki podskórnej.¹⁻⁷

Rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów liczba zachorowań na raka płuca w Polsce w ostatnich latach wynosiła ok. 20 tys. (w tym 16 tys. u mężczyzn). Rak płuca występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (u mężczyzn w Polsce jest to najczęściej rozpoznawany nowotwór). Zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu jest silnie skorelowana z wiekiem – największe zagrożenie występuje w najstarszej grupie wieku obu płci. U mężczyzn około 40% zachorowań i zgonów przypada na grupę wieku 45-64 lata, około 50-60% zachorowań i zgonów występuje w najstarszej grupie wieku. W populacji kobiet ponad 50% zachorowań występuje u kobiet w średnim wieku (44% zgonów). W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się zahamowanie wzrostu zachorowań na raka płuca, ale tendencja ta dotyczy wyłącznie mężczyzn.^{1,8}

Nowotwory płuca są, wśród nowotworów złośliwych, pierwszą przyczyną zgonów u mężczyzn, a w latach 2007 i 2008 stały się również najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet (około 14% zgonów). Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę $\frac{1}{3}$ zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11% u kobiet. W 2008 roku liczba zgonów z powodu raka płuca w Polsce wynosiła blisko 17 000 dla mężczyzn i ponad 5 600 dla kobiet. Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu tego nowotworu w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły w 2007 r. odpowiednio 61,7/100 tys. i 15,5/100 tys.^{1,8}

Rokowanie chorych na NDRP jest ogólnie złe, co wynika głównie z powodu wykrywania nowotworu w zaawansowanym stadium i dynamiki rozwoju. Wskaźnik przeżyć 5-letnich ogółem (wszystkie stopnie zaawansowania) wynosi około 14%, przy czym istnieją zasadnicze różnice pod względem

rokowania między poszczególnymi stopniami zaawansowania. W grupie chorych z nieleczonym przerzutowym NSCLC odsetek rocznych przeżyć wynosi 33% przy medianie przeżycia 4-5 miesięcy. Następstwami choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy oraz przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.¹⁻³

Obecna standardowa terapia

Wybór odpowiedniej metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest zależny od stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego pacjenta. Metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne, w uzasadnionych przypadkach kojarzone z innymi metodami leczenia takimi jak radio- lub chemio- terapia przed- lub pooperacyjna. Do leczenia operacyjnego kwalifikują się pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, u których w przeprowadzonej czynnościowej ocenie układu oddechowego i badaniu układu sercowo-naczyniowego nie stwierdzono przeciwwskazań.^{1-7,9}

U około 60-70% chorych na NDRP wyjściowo stwierdza się nowotwór w stadium zaawansowanym – IIIB i IV, co uniemożliwia zastosowanie postępowania o założeniu doszczętnym. Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP (uogólnienie choroby lub miejscowe zaawansowanie z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych lub węzłowych i śródpiersiowych po przeciwległej stronie i/lub naciekaniem struktur śródpiersia lub obecnością satelitarnych przerzutów w obrębie tego samego płata) oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemioterapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzskrzelowych.^{1-7,9}

W przypadku chemioterapii I linii zaawansowanego NDRP - zalecanej u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń, u których ponadto możliwa jest obiektywna ocena odpowiedzi na leczenie - obowiązują schematy 2-lekowe z zastosowaniem pochodnej platyny. U pozostałych chorych zaleca się zastosowanie terapii jednolekowej. Do chemioterapeutyków stosowanych w grupie chorych z NDRP należą, poza pochodnymi platyny, alkaloidy barwinka *vinca minor*, taksony, gemcytabina, izofosfamid, mitomycyna i winorelbina, jak również inhibitory kinazy tyrozynowej (EGFR).^{1,7} Leczenie prowadzone jest z założeniem paliatywnym – w celu zmniejszenia dolegliwości i objawów, poprawy jakości życia oraz wydłużenia czasu przeżycia.^{1-7,9}

Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy w leczeniu pierwszej linii uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą 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 (zaliczany do cytostatyków III generacji) lub pemetreksed (z grupy analogów kwasu foliowego), 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 intencją radykalną, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę.^{1,8} Wszystkie leki, wymienione wśród stosowanych w II linii leczenia, są obecnie finansowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Nie zaleca się stosowania leczenia III linii.^{1-7,9}

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych, zarówno polskich (PTO 2010¹², PTOK 2009¹³, PUO 2009¹⁴), jak i światowych (np. ESMO 2010¹⁵, IASLC 2010¹⁶, EORTC/SIOG 2010¹⁷, IPE 2008¹⁸, NICE 2007¹⁹, NCCN 2011²⁰).

Opis świadczenia

Pemetreksed (Alimta®), kod ATC: L01BA04 to antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne do podziału komórek. Działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej, reduktazy dihydrofolanowej i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego - podstawowych enzymów wykorzystujących foliany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 20.09.2004 roku.¹¹

Pemetreksed jest proszkiem, z którego sporządza się roztwór do wlewu dożylnego. W monoterapii stosuje się jako leczenie II linii u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.¹⁰

W przypadku pacjentów z NDRP poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m². Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.¹⁰

Aktualnie pemetreksed w rozpoznaniu „nowotwór złośliwy oskrzela i płuca” (C34, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9) jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Efektywność kliniczna

Założeniem analizy klinicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny była ocena efektów klinicznych stosowania preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii II rzutu NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (dalej: NDRP niepłaskonabłonkowy) w odniesieniu do stosowania w tym wskazaniu docetakselu, erlotynibu i winorelbiny. Pemetreksed i docetaksel porównano bezpośrednio w oparciu o 8 publikacji dotyczących tego samego RCT, omówiono ponadto opracowanie wtórne. Pemetreksed i erlotynib porównano w oparciu o wstępne wyniki RCT zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym oraz retrospektywne badanie koreańskie (Rada uznaje, że są to dowody o niskiej wiarygodności). Nie odnaleziono wiarygodnych badań porównujących pemetreksed z winorelbina w II linii leczenia NDRP.

W analizie pemetreksed vs docetaksel, bez podziału na typy histologiczne NDRP, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla punktu końcowego całkowite przeżycie pacjentów (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie ogółem. W subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym typem NDRP 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 odpowiedzi na leczenie ogółem. W subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu zaobserwowano znajdującą się na pograniczu istotności statystycznej różnicę na korzyść pemetreksedu względem docetakselu dla OS [mediana 9,3 vs 8,0 miesiący; HR zgonu=0,78; (95%CI 0,61; 0,997); p=0,048] i brak statystycznie istotnych różnic dla PFS i odpowiedzi na leczenie ogółem. Dla pozostałych punktów końcowych nie są dostępne wyniki w subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem NDRP.¹¹ W opracowaniu wtórnym wykonano analizę bez uwzględnienia podziału na typy histologiczne nowotworu.

Analizę efektywności klinicznej pemetreksed vs erlotynib Rada uznała za niewiarygodną (brak publikacji w recenzowanym czasopiśmie albo badanie o niskiej wiarygodności).

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa dostarczoną przez producenta oparto na badaniu RCT. Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL oraz strony internetowe FDA.¹¹

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 (PEM 10,2%; DOC 23,9%), neutropenia stopień 3/4 (PEM 5,3%; DOC 40,2%), gorączka neutropeniczna stopień 3/4 (PEM 19%; ERL 12,7%), neutropenia z zapaleniem stopień 3/4 (PEM 0,0%; DOC 5,8%), toksyczność neurosensoryczna niezależnie od nasilenia (PEM 4,9%; DOC 15,9%), łysienie niezależnie od nasilenia (PEM 6,4%; DOC 37,7%), łysienie stopnia 3/4 (PEM 11,3%; DOC 42,4%), biegunka niezależnie od nasilenia (PEM 12,8%; DOC 24,3%), przynajmniej 1 hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej (PEM 1,5%; DOC 13,4%). U wyższego odsetka pacjentów wystąpiły: nudności (PEM 30,9%; DOC 16,7%), wysypka (PEM 14,0%; DOC 6,2%), podwyższenie poziomu ALAT (PEM 2,6%; DOC 0,4%).¹¹

W schemacie pemetreksed vs erlotynib 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. Na podstawie retrospektywnego nierandomizowanego badania koreańskiego u pacjentów przyjmujących pemetreksed w porównaniu do pacjentów przyjmujących erlotynib zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia biegunki i zaburzeń skórnych. 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.¹¹

Zgodnie z ChPL 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.¹⁰

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna, przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, dotyczyła oceny efektywności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) w leczeniu II linii u pacjentów z NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, będących w stadium choroby IIIB lub IV, w odniesieniu do monoterapii docetaksemem w warunkach polskich.

Tuż przed posiedzeniem Rady podmiot odpowiedzialny przedstawił zaktualizowaną propozycję cenową, dostarczając nowe oszacowanie kosztów terapii pemetreksedem łącznie w I, II linii leczenia i leczeniu podtrzymującym. Poniżej przedstawiono wyniki, które udało się zaktualizować w ramach oceny analitycznej.

W przeprowadzonej z perspektywy NFZ dla 3-letniego horyzontu czasowego analizie kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności wykazano, że stosowanie pemetreksedu przy obniżonej cenie producenta netto w terapii II rzutu zaawansowanego NDRP, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, jest kosztowo-efektywne i kosztowo-użyteczne w porównaniu do stosowania docetakselu (koszt zyskanego roku życia jest nieznacznie niższy od założonego progu użyteczności kosztowej, podobnie jak koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu).

W opinii producenta zastosowanie pemetreksedu zamiast docetakselu w leczeniu II linii NDRP, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, wiąże się z uzyskaniem 0,189 dodatkowych lat życia oraz 0,107 lat życia w pełnym zdrowiu w przypadku zastosowania pemetreksedu. Przy zastosowaniu zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny uzyskano oszacowanie ICER ok. ██████ zł za zyskany dodatkowy rok życia (LYG), ICUR ok. ██████ zł za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu (QALY) w horyzoncie 3 lat.²⁶

Dla erlotynibu i winorelbiny wykonano zestawienie kosztów w porównaniu z pemetreksedem (przy cenie tego ostatniego zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny). Założono maksymalną liczbę cykli terapii pemetreksedem i winorelbina równą 6 oraz erlotynibem – 52 (wg wytycznych klinicznych). Leczenie II rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, z zastosowaniem pemetreksedu oszacowano na ponad ██████ zł droższe od terapii winorelbina oraz o ok. ██████ zł tańsze od terapii erlotynibem.²⁶

Przedstawioną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy rozważono scenariusz istniejący opisujący aktualną praktykę (finansowanie pemetreksedu ze środków publicznych według aktualnej wyceny punktowej z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) oraz nowy zakładający propozycję finansowania pemetreksedu w I, II linii oraz leczeniu podtrzymującym (Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ) pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej.

Realizacja scenariusza nowego zamiast scenariusza istniejącego wiązała się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego wynoszącymi: ponad █████ zł w 1 roku, ponad █████ zł w 2 roku, ponad █████ zł w 3 roku. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz maksymalny – zakładający finansowanie pemetreksedu w największej oszacowanej populacji oraz scenariusz minimalny – budżet dotyczący populacji minimalnej. Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, iż zastąpienie scenariusza istniejącego – nowym, minimalnym będzie się wiązać z oszczędnościami z perspektywy NFZ wynoszącymi: ok. █████ zł w 1 roku, ponad █████ w 2 roku oraz ponad █████ zł w 3 roku. Realizacja scenariusza maksymalnego prawdopodobnie będzie się wiązać z oszczędnościami i z perspektywy NFZ wynoszącymi: ok. █████ zł w 1 roku, ponad █████ zł w 2 roku oraz ok. █████ zł w 3 roku.²⁶

Uwagi do przedłożonej analizy wpływu na budżet dotyczą nieuwzględnienia w II linii leczenia NDRP gefitynibu, pomimo wiedzy, że „projekt terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) dla leczenia II linii niedrobnokomórkowego raka płuca uwzględni pemetreksed, docetaksel, erlotynib i gefitynib”. Dodatkowo założono identyczną liczebność populacji leczonej pemetreksedem w ramach Katalogu chemioterapii i w ramach TPZ, co wydaje się niezasadne.

Zarówno francuskie HAS (2008)²¹, szkockie SMC (2008)²³, jak i australijskie PBAC (2004)²² rekomendują finansowanie w ramach lecznictwa szpitalnego pemetreksedu w grupie pacjentów ze zmianami nowotworowymi o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Natomiast kanadyjskie CED (2008)²⁵ oraz nowozelandzkie PTAC (2007)²⁴ ze względu na brak różnic w przeżyciu pacjentów leczonych pemetreksedem i docetakselem nie rekomendują finansowania pemetreksedu w leczeniu II linii miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP o histologii w przeważającym stopniu niepłaskonabłonkowej.

Dodatkowe uwagi Rady

W swoim stanowisku Rada uwzględniła zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny obniżoną cenę leku.

Piśmiennictwo

1. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
2. Krzakowski (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk, 2009.
3. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2(6), 407–419
4. Jassem J. et al. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. Nowotwory. *Journal of Oncology* 2007; 57 (6): 71–78
5. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 418–431
6. Wojciechowska U. et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.
7. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2009.
8. Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica – Wydawnictwo Medyczne, 2009 Gdańsk.
9. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. et al. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: Konferencja okrągłego stołu. *Journal of Oncology* 2005, 55(2)
10. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta®.
11. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuca.” nr AOTM-OT-0443. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
12. Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Journal of Oncology* 2010; 60 (3): 258–270.
http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/plik_s_258_Jassem.pdf
13. Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2009, 5(1), 1–8.

14. Polska Unia Onkologii (PUO). Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV, 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
15. European Society for Medicines in Oncology (ESMO). Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010, 21(5): 116–119. http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v116.full
16. 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) <http://books.google.pl/>
17. Pallis AG. 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.
18. Gridelli G. MD. Second-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 2008, 3(4). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379366>
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer, 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11823/36170/36170.pdf>
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer 2011. <http://www.nccn.com>
21. Haute Autorité de Santé (HAS). Alimta 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (CIP 383 080-2) B/1. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/alimta_-_ct-7892.pdf
22. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). November 2004 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-nov04-positive>
23. Scottish Medicine Consortium (SMC). Pemetrexed 500mg vial of powder for solution for intravenous infusion (Alimta®). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_500mg_vial_of_powder_for_solution_for_IV_Alimta_Resubmission_FINAL.pdf
24. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). PTAC meeting – 8 & 9 August 2007. <http://www.pharmac.govt.nz/2007/08/01/151107.pdf/text>
25. Ministry of Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs, Committee to Evaluate Drugs (CED) Pemetrexed (for non-small cell lung cancer). <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/pemetrexed1.pdf>
26. Materiały przysłane przez podmiot odpowiedzialny 7.06.2011 i „Pemetrexed (Alimta®) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca” Prezentacja na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej AOTM, 09.06.2011.