



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Pemetreksed (Alimta<sup>®</sup>)**  
**w terapii podtrzymującej**  
**pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0397

Warszawa, czerwiec 2011



**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

**AE** – analiza ekonomiczna,

**AEK** – analiza efektywności klinicznej,

**AIOT** – *Italian Association of Thoracic Oncology*,

**ALT** – aminotransferaza alaninowa,

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

**ASCO** – *American Society of Clinical Oncology*,

**AST** – aminotransferaza asparaginowa,

**BIA** – analiza wpływu na budżet,

**BSC** – leczenie objawowe (najlepsze leczenie wspomagające),

**CED-CCO** – *Committee to Evaluate Drugs Cancer Care Ontario*,

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego,

**CR+PR+SD** – (ang. *complete response, partial response, stable disease*) kontrolowany stan choroby,

**CTC** – (ang. *Common Toxicity Criteria*) – kryteria Powszechnej Toksyczności,

**DRP** – drobnokomórkowy rak płuca,

**ECOG** – *Eastern Cooperative Oncology Group*,

**ERG** – *Evidence Review Group*,

**EMA** – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków,

**ESMO** – *European Society for Medical Oncology*,

**FDA** (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja ds. Żywności i Leków,

**G-CSF** – czynniki wzrostu granulocytów,

**GM-CSF** – czynniki wzrostu granulocytów i makrofagów,

**HAS** – *Haute Autorite de Sante*,

**HR** (ang. *hazard ratio*) – hazard względny,

**i.v.** – dożylnie,

**ICER** (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) – inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów,

**ICUR** (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,

**KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów,

**MHRA** – *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*,

**MZ** – Minister Zdrowia,

**NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*,

**NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca,

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia,

**NHS** – *National Health Service*,

**NICE** – *National Institute for Health and Clinical Excellence*,

**NNT** (ang. *number needed to treat*) – liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu,

**OS** – (ang. *overall survival*) czas przeżycia całkowitego,

**OT** – Wydział Oceny Technologii Medycznych AOTM,

**p.c.** – powierzchnia ciała,

**PEM** – pemetreksed,

**PEM/BSC** – pemetreksed w skojarzeniu z leczeniem objawowym,

**PFS** – (ang. *progression free survival*) czas przeżycia wolnego od progresji choroby,

**PLC** – placebo,

**PLC/BSC** – placebo w skojarzeniu z leczeniem objawowym,

**PTO** – Polskie Towarzystwo Onkologiczne,

**PUO** – Polska Unia Onkologii,

**RB** – (ang. *relative benefit*) korzyść względna,

**RCT** – randomizowane badanie kliniczne,

**RK** – Rada Konsultacyjna,

**RR** – (ang. *response rate*) odpowiedź na leczenie,

**RR** – (ang. *relative risk*) ryzyko względne,

**SMC** – *Scottish Medicines Consortium*,

**SOC** (ang. *system organ class*) – system klasyfikacji w słowniku MedDRA,

**TPZ** – terapeutyczny program zdrowotny,

**USA** – Stany Zjednoczone,

**WHO** (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia.

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	8
2.1.	Problem zdrowotny .....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	14
2.3.1.	Interwencje .....	14
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	15
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	15
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek .....	16
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	16
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	16
2.3.2.	Komparatory .....	17
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	17
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję .....	18
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	18
2.3.2.4.	Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	18
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	18
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	19
3.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	22
3.1.	Rekomendacje kliniczne .....	22
3.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	23
4.	Finansowanie ze środków publicznych .....	25
4.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	25
4.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	25
5.	Wskazanie dowodów naukowych .....	26
5.1.	Analiza kliniczna .....	26
5.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	26
5.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi .....	30
5.1.3.	Wyniki analizy klinicznej .....	31
5.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	31
5.1.3.1.1.	Informacje z raportu .....	31
5.1.3.2.	Bezpieczeństwo .....	35
5.1.3.2.1.	Informacje z raportu .....	35
5.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje .....	39
5.2.	Analiza ekonomiczna .....	41
5.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej .....	41
5.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi .....	44
5.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej .....	46
5.2.3.1.	Informacje z raportu .....	46
5.2.3.2.	Inne odnalezione informacje .....	48
5.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	49
5.3.1.	Metodologia oceny .....	49
5.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....	52
5.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	52
5.3.3.1.	Informacje z raportu .....	52
5.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	54
6.	Podsumowanie .....	57
6.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę .....	57
6.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	58
6.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	59
7.	Piśmiennictwo .....	63
8.	Załączniki .....	66

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

10-01-05 MZ-PL-460-8365-161/GB/09 – zlecenie MZ dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®),

10-06-18 MZ-PLE-460-8365-271/GB/10 – zlecenie MZ rozszerzające zakres pierwotnego zlecenia o ocenę terapii podtrzymującej przy wykorzystaniu przedmiotowego produktu leczniczego.

Szczegóły korespondencji opisano w pkt. 2.3.1.5. niniejszego raportu.

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

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®) (terapia podtrzymująca)**

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

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

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

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

w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

W piśmie zlecającym i kolejnych doprecyzowujących niniejsze zlecenie nie określono na prośbę jakich podmiotów Minister Zdrowia dokonał zlecenia, ani nie podano, że jest to zlecenie z urzędu.

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

nie dotyczy

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

nie dotyczy

*Data sporządzenia wniosku*

nie dotyczy

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

nie dotyczy

*Wnioskowana technologia medyczna:*

**Pemetreksed (Alimta®)**

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

**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (terapia podtrzymująca)**

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Brak informacji

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

**Eli Lilly Nederland B.V.**

**Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holandia**

**(Eli Lilly Polska Sp. z o. o., al. Armii Ludowej 26, 00-638 Warszawa)**

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów (posiadających rejestrację w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca):*

1. Tarceva (erlotynib) – Roche Polska Sp.z.o.o.

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

Na podstawie pisma [redacted] z dnia 26.04.2011 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**):

- 1) Docetaksel (AVENTIS PHARMA S.A., TEVA PHARMA B.V., STADA ARZNEIMITTEL AG, ACTAVIS GROUP PTC EHF, EBWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG, HOSPIRA UK LIMITED, SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V);
- 2) Gemcytabina (EGIS PHARMACEUTICALIS, SANDOZ, ACTAVIS GROUP, MEDAC GESELLSCHAFT, EBWE PHARMA, RATIOPHARM, CANCERNOVA, ACCORD HEALTHHCARE, CADUCEUS PHARMA, EGIS PHARMACEUTICALIS, HOSPIRA, MYLAN, POLPHARMA, LEK PHARMACEUTICALS, VIPHARM, TEVA PHARMACEUTICALS, ICN POLFA RZESZÓW, STADA ARZNEIMITTEL, ELI LILLY, DELFARMA, AGA KOMMERZ, SYMPHAR);
- 3) Winorelbina (PIERRE FABRE MEDICAMENT, MEDAC, SANDOZ, HOSPIRA UK LIMITED, EBWE PHARMA, LEFARM, POLPHARMA, TEVA PHARMACEUTICALS, VIPHARM, CADUCEUS PHARMA);
- 4) Paklitaksel (ABRAXIS BIOSCIENCE, EGIS PHARMACEUTICALIS, GEDEON RICHTER, MEDAC, EBWE ARZNEIMITTEL, LEFARM, MAYNE PHARMA, WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA, RATIOPHARM, ACCORD HEALTHHCARE, PLIVA KRAKÓW, PHARMACHEMIE, NORTON HEALTHCARE, SINDAN);
- 5) Erlotynib (ROCHE REGISTRATION);
- 6) 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.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=DOCETAXEL&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&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 Ministra 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 opieki zdrowotnej 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 pkt. 2.3.1.5 niniejszego raportu.

Ostateczny **termin wydania rekomendacji** wyznaczono na **15.06.2011 r.** (pismo z dnia 16.03.2011 r., znak: MZ-PLE-460-8365-398/GB/11).

W piśmie z dnia 09.11.2010 r., znak MZ-PLE-460-8365-347/GB/10 MZ przekazał zmodyfikowany **projekt programu terapeutycznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca** (obejmujący substancje czynne, tj.: pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib) i zwrócił się do AOTM z prośbą o jego wykorzystanie w trakcie prowadzonej oceny. Ponadto MZ zwrócił się z prośbą o:

- jednoczasową ocenę ww. 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-10

### 2.1. Problem zdrowotny

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

**Epidemiologia:** Wg U. Wojciechowskiej et al. w Polsce nowotwory płuca są najczęstszym nowotworem u mężczyzn powodując 1/3 zgonów nowotworowych. W 2008 r. liczba zgonów z powodu raka płuca wynosiła blisko 17 000 dla mężczyzn i ponad 5 600 dla kobiet. W latach 2007 i 2008 nowotwory płuca stały się najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet (około 14%). Mimo, że 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 ma miejsce w wieku 45-64 lat, a około 50-60% występuje w najstarszej grupie wieku. U kobiet do ponad 50% zachorowań dochodzi 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 w siódmej dekadzie życia (około 85-88/105).



Wg J. Didkowskiej et al. prognoza współczynników umieralności wśród osób powyżej 35 roku życia do 2025 r. przewiduje spadek współczynników umieralności u mężczyzn ( $167/10^5$  w 2006 r. vs  $141/10^5$  w 2025 r.) przy jednoczesnym wzroście liczby zgonów z tego powodu (z 16 643 w 2006 r. do 23 800 w 2020 r.). Wśród mężczyzn w średnim wieku (35-69 lat) prognozuje się znaczny spadek umieralności ( $124/10^5$  w 2006 r. vs  $76/10^5$  w 2025 r.). Jednak 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 r. z powodu tego schorzenia zmarło ponad 5000 kobiet powyżej 35 roku życia ( $38/10^5$ ), szacunek na 2025 r. wskazuje, iż współczynnik umieralności może zwiększyć się do  $55/10^5$ , a liczba zgonów wzrosnąć nawet do 80% (do około 9 400). Wśród kobiet w średnim (35-69 lat) i starszym wieku (ponad 70 lat) będzie utrzymywał się wzrost umieralności, któremu towarzyszyć będzie około 60-70% wzrost liczby zgonów w 2025 r. w porównaniu z 2006 r.

**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.

**Charakterystyka:** 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) 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 (obwodowe części płuc). Z tego powodu postać tę rzadziej niż raka płaskonabłonkowego wykrywa się za pomocą badania cytologicznego płwociny. Postać ta może występować w postaci pojedynczego ogniska lub jako wielogniskowy nowotwór zajmujący płuca i wydzielający dużą ilość śluzu. Gruczolakorak jest w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy i stosunkowo często występuje u kobiet. W wielu krajach obserwuje się stopniowy wzrost jego udziału 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 DRP i NDRP jest podatność na chemioterapię. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia. DRP 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 (konwencjonalna rentgenografia), KT (komputerowa tomografia) lub MR (magnetyczny rezonans), badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- ocena węzłów chłonnych przy użyciu metod diagnostycznych tj.: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET–KT (pozytonowa tomografia emisyjna), badanie fizykalne i BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, EUS (przezprzełykowa ultrasonografia), EBUS (przezoskrzelowa ultrasonografia);
- ocena narządów odległych przy użyciu metod diagnostycznych tj.: USG (ultrasonografia) 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, 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 ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T, każde 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** NDRP 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 chemioterapia 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 chemioterapii, 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 2 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 chemioterapię 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 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 lub pemetreksed, natomiast nie ma uzasadnienia stosowania 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 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.

Źródło: Wojciechowska et al. 2010, Didkowska et al. 2009, Szczeklik et al. 2010, Wrona et al. 2009, prezentacja UICC 2010, AW-18, AW-19

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów.

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

Zgodnie z opiniami ██████████ następstwem NDRP jest przedwczesny zgon. ██████████ wskazali, że NDRP powoduje: niezdolność do samodzielnej egzystencji i niezdolność do pracy. ██████████ ██████████ zaznaczyli: przewlekłe cierpienie oraz obniżenie jakości życia jako „następstwa zaawansowania nowotworu złośliwego”.

Źródło: Szczeklik et al. 2010, AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

### 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

W Polsce pemetreksed jest dostępny pod nazwą Alimta® [patrz pkt. 2.3.] i finansowany przez NFZ w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów.

<sup>1</sup> Ekspert zgłosił konflikt interesów.

Zgodnie z przesłanym przez MZ projektem programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” „stosowanie wydłużonego leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego lub konsolidującego nie wpływa istotnie na czas całkowitego przeżycia chorych i – w przypadku leków cytotoksycznych – jest związane z częstszym występowaniem niepożądanych działań. Stosowanie konsolidującego lub **podtrzymującego leczenia bezpośrednio po wstępnej chemioterapii nie może uznane za rutynowe postępowanie.**”

Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>, AW-5

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze stanowiskami eksperckimi [redacted] zastosowanie pemetreksedu w NDRP zapobiega przedwczesnemu zgonowi. Ponadto [redacted] wskazał również, że poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość, a [redacted] zaznaczył także, iż – ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia. [redacted] byli zgodni, że stosowanie pemetreksedu „może wydłużyć czas przeżycia i poprawiać jakość życia”.

Źródło: AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

**Według AEK** otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego najbardziej odpowiednimi komparatorami dla pemetreksedu w terapii podtrzymującej zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (o typie histologicznym obejmującym raka niepłaskonabłonkowego) są **placebo i/lub leczenie objawowe**.

Nie ma standardów postępowania terapeutycznego w odniesieniu do chemioterapii podtrzymującej w zaawansowanym lub przerzutowym NDRP [patrz pkt. 4.1. polskie rekomendacje kliniczne]. Projekt programu zdrowotnego przekazany przez MZ nie zakłada rutynowego stosowania leczenia podtrzymującego [patrz pkt. 2.2].

Eksperti kliniczni nie odnieśli się w swoich opiniach do kwestii świadczeń alternatywnych, z wyjątkiem [redacted], który wskazał, że w terapii podtrzymującej NDRP stosuje się: **leczenie objawowe** (jako świadczenia najtańsze), **obserwację i ew. leczenie II linii w momencie progresji** (jako stosowane obecnie w Polsce), **II linia leczenia** (jako świadczenie najskuteczniejsze i rekomendowane).

Produkty lecznicze **dostępne w Polsce, a zarazem zarejestrowane** w przedmiotowym wskazaniu to Alimta® (pemetreksed) i Tarceva® (erlotynib).

**Tarceva® (erlotynib)** – tabletki powlekane w dawkach: 25, 50 i 100 mg.

Jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu/receptora typu 1 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR znanego także jako HER1). Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. W modelach nie-klinicznych hamowanie fosfotyrozyny EGFR prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci.

Wskazania w NDRP: monoterapia w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii I rzutu opartej na pochodnych platyny oraz w leczeniu pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

Przy przepisywaniu produktu Tarceva® należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. **Nie wykazano korzyści**, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).







- kod ATC: L01BA04 (grupa farmakoterapeutyczna: analogi kwasu foliowego).

Alimta® (pemetreksed) to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek. W przypadku pacjentów z NDRP poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu Alimta® wynosi **500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała**. Produkt należy podawać we wlewie **dożylnym** w ciągu 10 minut w **pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia**.

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia, pacjent powinien otrzymać lek z grupy **kortykosteroidów** (np. deksametazon). W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksesem powinni również otrzymywać suplementację witaminową: **kwas foliowy i witaminę B<sub>12</sub>**.

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi oraz badanie krwi oceniające czynności nerek i wątroby.

**Przeciwwskazaniami** do podania produktu Alimta® są: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią, jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.

Źródło: AW-8

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu **20 września 2004 r.** Komisja Europejska przyznała firmie Eli Lilly Nederland B. V. pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Alimta® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (numery pozwoleń: EU/1/04/290/001, EU/1/04/290/002). Pozwolenie przedłużono 20 września 2009 r. Lek jest dostępny wyłącznie na receptę zastrzeżoną. W dniu 02.07.2009 r. rozszerzono wskazanie produktu Alimta® do stosowania w monoterapii podtrzymującej u pacjentów z NDRP 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.

W 2009 r. FDA zatwierdziło stosowanie produktu Alimta® w podtrzymującej terapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których nie było progresji po 4 cyklach chemioterapii opartej na pochodnych platyny w I linii leczenia (wskazany w niepłaskonabłonkowym NDRP).

Źródło: AW-8, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/000564/WC500025608.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000564/WC500025608.pdf), <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm170660.htm>

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Alimta® jest wskazana do stosowania:

- w skojarzeniu z cisplatyną: u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej oraz 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;
- w **monoterapii** 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 I rzutu powinno obejmować jednoczesne stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu.



- w monoterapii jako leczenie II rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Źródło: AW-8

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (terapia podtrzymująca).

Źródło: AW-10

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] stosowanie chemioterapii z udziałem pemetreksedu w NDRP (nowotwór z przewagą typu innego niż rak płaskonabłonkowy) dotyczy w Polsce: I i II linii leczenia oraz leczenia podtrzymującego.

W stanowisku eksperckim [REDAKTOWANE] wskazał, że pemetreksed może być stosowany jako „konsolidujące leczenie u chorych na zaawansowanego (w stopniu IV) niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż nabłonkowy, u których uzyskano odpowiedź na pierwszorazową chemioterapię i których stan pozwala na kontynuację leczenia”.

Wg opinii [REDAKTOWANE] pemetreksed powinien być stosowany w „I i II linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z rakiem niepłaskonabłonkowym ze szczególnym uwzględnieniem raka gruczołowego”.

Źródło: AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

### 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 MZ zlecił przygotowanie rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych technologii lekowej: pemetreksed (Alimta®) w leczeniu I rzutu oraz w leczeniu II rzutu NDRP.

MZ nie odpowiedział na prośbę Agencji o doprecyzowanie zlecenia (pismo AOTM z dnia 02.06.2009 r., znak AOTM/1350/OT/073/219/09/JG). NFZ poinformował Agencję, że problem decyzyjny dotyczył zmiany sposobu finansowania substancji czynnej pemetreksed odnośnie przeniesienia z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów do terapeutycznego programu zdrowotnego (pismo z dnia 02.07.2009 r., znak NFZ/CF/DGL/2009/073/0233/W/11592/KSE). W momencie przekazania AOTM niniejszej informacji nie posiadał przedmiotowego opisu programu terapeutycznego.

Technologia lekowa „pemetreksed (Alimta®) w leczeniu I i II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca” stanowiła przedmiot obrad RK w dniu 06.07.2009 r. Ze względu na niejasno sformułowany problem decyzyjny, brak projektu programu terapeutycznego oraz dostarczenie przez podmiot odpowiedzialny analiz HTA 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 r., znak AOTM/1641/OT/0760/104/09/JG).

Pismem z dnia 21.12.2009 r., znak: MZ-PL-460-8365-161/GB/09 MZ zlecił przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM dla świadczenia gwarantowanego – leczenie NDRP przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®) [patrz pkt.2.]. Agencja wystąpiła do

<sup>3</sup> Ekspert zgłosił konflikt interesów.

podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o przekazanie aktualnych analiz HTA dla produktu Alimta® w zleconych przez MZ wskazaniach (pismem z dnia 22.01.2010 r., znak: AOTM/291/OT/0764/20/10/ACh). Następnie pismem z dnia 16.03.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-224/GB/10 MZ poprosił, by w przypadku uznania, iż zasadne jest dalsze finansowanie ze środków publicznych pemetreksedu w leczeniu pacjentów z NDRP „o zawarcie w rekomendacji Prezesa AOTM stanowiska odnośnie przeniesienia przedmiotowej substancji czynnej z katalogu chemioterapii do programu terapeutycznego, zgodnie z jego opisem.”. Poprosił również o ocenę niniejszej substancji czynnej zarówno w I, jak i II linii leczenia. W dniu 30.04.2010 r. podmiot odpowiedzialny przekazał Agencji komplety analiz HTA dla produktu leczniczego Alimta® w leczeniu NDRP. Technologia lekowa „pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” stanowiła przedmiot obrad RK w dniu 07.09.2010 r., w wyniku których wydano stanowisko RK, a następnie rekomendację Prezesa Agencji.

Pismem z dnia 14.06.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-271/GB/10 MZ rozszerzył zakres zlecenia o ocenę także **terapii podtrzymującej** przy wykorzystaniu przedmiotowego produktu leczniczego. Pismem z dnia 09.11.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-347/GB/10 MZ przekazał projekt programu terapeutycznego leczenia NDRP w celu jego wykorzystania w trakcie oceny leków zawierających substancje czynne, tj.: pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib oraz poprosił o jednoczesną ocenę ww. leków, w tym pemetreksedu w I i II linii leczenia oraz w terapii podtrzymującej. Zwrócił się także z prośbą o dokonanie oceny z rozważeniem przeniesienia m.in. pemetreksedu z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Pismem z dnia 24.11.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-355/GB/10 MZ poprosił o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM do końca kwietnia 2011 r. Pismem z dnia 11.02.2011 r. podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do wykonania aktualizacji analiz HTA dotyczących produktu Alimta® w NDRP – I linii leczenia oraz terapii podtrzymującej, a pismem z dnia 03.03.2011 r. poinformował o możliwości przeprowadzenia aktualizacji także dla II linii leczenia. Pismem z dnia 16.03.2011 r., znak: MZ-PLE-460-8365-398/GB/11 MZ zmienił **termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM** dla leków, które mają być włączone do terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia NDRP **do dnia 15 czerwca 2011 r.** W dniu 04.04.2011 r. do AOTM wpłynęły komplety zaktualizowanych analiz HTA przekazane przez podmiot odpowiedzialny dotyczące produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP oraz I linii leczenia.

Źródło: AW-10, AW-11, AW-12

### 2.3.2. Komparatory

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

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

Tab. 4. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w terapii podtrzymującej NDRP wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
██████████	„Obecnie podtrzymujące leczenie nie jest praktycznie stosowane.”.
██████████	„Obserwacja i ew. leczenie II linii w momencie progresji”.
██████████	„Obecnie leczenie podtrzymujące jest stosowane sporadycznie.”.

	„Brak obowiązującego standardu leczenia.”
--	---

Źródło: AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tab. 5. Interwencje, które mogą zastąpić pemetreksed w terapii podtrzymującej NDRP wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
	„nie dotyczy”.
	„Obserwacja i ew. leczenie II linii w momencie progresji”.
	„nie dotyczy”.
	„Brak obowiązującego standardu leczenia.”.

Źródło: AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

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

Tab. 6. Najtańsze interwencje stosowane w terapii podtrzymującej NDRP wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
	„nie dotyczy”.
	„Leczenie objawowe”.
	„nie dotyczy”.
	„nie dotyczy”.

Źródło: AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

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

Tab. 7. Najskuteczniejsze interwencje stosowane w terapii podtrzymującej NDRP wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
	„nie dotyczy”.
	„Trudno wskazać najskuteczniejszą formę leczenia – w II linii skuteczność docetakselu i pemetreksedu jest podobna”.
	„nie dotyczy”.
	„nie dotyczy”.

Źródło: AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

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

Tab. 8. Interwencje rekomendowane w wytycznych klinicznych do stosowania w terapii podtrzymującej NDRP wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia

<sup>4</sup> Ekspert zgłosił konflikt interesów.

<sup>5</sup> Ekspert zgłosił konflikt interesów.

██████████	„Pemetreksed.”
██████████	„Leczenie II linii lub leczenie konsolidujące – w obu wypadkach u bardzo wyselekcjonowanych chorych spełniających szereg kryteriów”.
██████████	„Pemetreksed.”
██████████	„nie dotyczy”.

Źródło: AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

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

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

Tab. 9. Rekomendacje i stanowiska/uchwały Rady Konsultacyjnej AOTM oraz rekomendacje Prezesa Agencji.

Stanowisko/Uchwała Rady Konsultacyjnej	Treść z uzasadnieniem	Rekomendacja Prezesa AOTM	Treść z uzasadnieniem
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia <b>20 grudnia 2010 r.</b> w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>Avastin (bewacyzumab)</b> ”	Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>Avastin (bewacyzumab)</b> ” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).  <b>Uzasadnienie</b> 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.	Rekomendacja nr <b>43/2010</b> Prezesa AOTM z dnia <b>20 grudnia 2010 r.</b> 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 <b>Avastin (bewacyzumab)</b> ” (rozumianego, jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej)	Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń</b> gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>Avastin (bewacyzumab)</b> ” (rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego dotyczącego chemioterapii niestandardowej).  <b>Uzasadnienie rekomendacji</b> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem RK, która opierając się na dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny analizach farmakoekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego z paklitaksemem i karboplatyną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego NDRP, typ adenocarcinoma, i raporcie zawierającym ocenę tych analiz, uznała za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenia raka o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), przychyliła się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzona zastępczymi punktami

			końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr <b>63/19/2010</b> z dnia <b>7 września 2010 r.</b> w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>pemetreksed (Alimta®)</b>”<sup>6</sup></p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne pozostawienie</b> świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)” – <b>leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach</b> (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzyzłoniaka opłucnej).</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Rada nie może podejmować decyzji wpływających na dostępność terapii w innych wskazaniach niż wnioskowane, a takie konsekwencje miałyby zmiana zasad finansowania pemetreksedu, polegająca na usunięciu go z Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.</p>	<p>Rekomendacja nr <b>31/2010</b> Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia <b>7 września 2010 r.</b> w sprawie świadczenia gwarantowanego „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>pemetreksed (Alimta®)</b>” Prezes Agencji <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), do realizacji w ramach programu zdrowotnego.</p>	<p>(...) Podtrzymując opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej oraz uwagi członków Rady Konsultacyjnej, <b>słuszne wydaje się finansowanie ze środków publicznych omówionej terapii w ramach programu zdrowotnego.</b> Umożliwi to skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia oraz zwiększy racjonalizację terapii.</p>
<p><b>Uchwała nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.</b> w sprawie finansowania erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu <b>NDRP w stadium III/IV po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> preparatu <b>Tarceva®</b></p> <p><b>Uzasadnienie</b> Dane dotyczące stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (2 miesiące).</p>	-	-

<sup>6</sup> Technologia lekowa „pemetreksed (Alimta®) w leczeniu I i II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca” stanowiła przedmiot obrad RK w dniu **06.07.2009 r.** Podczas posiedzenia RK w dniu 06.07.2009 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.

---

	Uzyskanie efektu zdrowotnego związane z bardzo dużymi nakładami finansowymi zdecydowanie przekracza akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO.		
--	---	--	--

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>



### 3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. 10. Odnalezione rekomendacje do stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z NDRP.

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
<b>Rekomendacje kliniczne</b>				
<b>Polska</b>	PTO	2010	-	<b>Do rozważenia u wybranych chorych</b>
	PUO	2009	negatywna	<b>Odnosnie terapii podtrzymującej</b>
<b>Europa</b>	ESMO	2010	-	Decyzja o leczeniu powinna zostać podjęta indywidualnie
<b>Francja</b>	Prescrire	2011	-	„Nic nowego”
<b>Kanada</b>	CED-CCO	2011	pozytywna	Przełączenie na pemetreksed w terapii podtrzymującej
<b>Włochy</b>	AIOT	2011	<b>Pozytywna z ograniczeniem</b>	<b>Pod warunkiem</b> , że procedury finansowania umożliwiają zastosowanie pemetreksedu oraz po rozmowie z pacjentem
<b>Stany Zjednoczone</b>	NCCN	2011 2010	pozytywna	Kontynuowanie pemetreksedu w terapii podtrzymującej lub rozpoczęcie jego podawania po I linii leczenia
	ASCO	2009	-	<b>Aktualizacja wytycznych o terapię podtrzymującą po weryfikacji opublikowanych danych</b>
<b>Rekomendacje finansowe</b>				
<b>Francja</b>	HAS	2010	pozytywna	-
<b>Szkocja</b>	SMC	2010	negatywna	Producent nie przedstawił wystarczająco silnych danych ekonomicznych
<b>Wielka Brytania</b>	NICE	2010	pozytywna	-

#### 3.1. Rekomendacje kliniczne

##### **Polska, Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), 2010**

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.

Źródło: AW-18

##### **Polska, Polska Unia Onkologii (PUO), 2009**

Stosowanie przedłużonej lub podtrzymującej chemioterapii nie znajduje uzasadnienia.

Źródło: AW-19

##### **Europa, European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010**

Rola leczenia podtrzymującego (badane leki to docetaksel, pemetreksed w NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, erlotynib) nie jest w definitywny sposób ustalona; decyzja o leczeniu powinna zostać podjęta indywidualnie. Korzyści dotyczące przeżycia obserwowano w III fazie badań dotyczących pemetreksedu i erlotynibu u pacjentów z odpowiedzią lub stabilną chorobą przy I linii leczenia; wyższość natychmiastowej terapii podtrzymującej vs opóźniona terapia nie została dowiedziona.

Źródło: AW-20



### **Francja, Prescrire, 2011**

Pemetreksed w terapii podtrzymującej oznaczono jako „nic nowego”. Zwrócono uwagę na brak bezpośredniego porównania późniejszej II linii leczenia lub podtrzymującej terapii z I linią leczenia u pacjentów, którzy odpowiedzieli na I linię chemioterapii. Zaznaczono, iż jest za mało danych oceniających korzyści ze stosowania pemetreksedu w terapii podtrzymującej.

Źródło: AW-21

### **Kanada, Committee to Evaluate Drugs Cancer Care Ontario (CED-CCO), 2011**

**Włączenie pemetreksedu do terapii podtrzymującej** (ang. *switch maintenance*) jest zasadną opcją leczenia po wstępnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny dla wybranej populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w IIIB i IV stopniu zaawansowania. Dalsze badania są niezbędne do zidentyfikowania pacjentów, którzy mogą czerpać korzyści ze stosowania pemetreksedu w terapii podtrzymującej w porównaniu do tych, którzy mogą bezpiecznie mieć przerwę w leczeniu przed rozpoczęciem II linii chemioterapii pemetreksedem.

Źródło: AW-22

### **Włochy, Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT), 2011**

**Podtrzymująca terapia pemetreksedem** lub erlotynibem jest uzasadnionym wyborem, jeżeli na jej zastosowanie pozwalają procedury dotyczące finansowania i po przeprowadzeniu dyskusji z pacjentem.

Źródło: AW-23

### **Stany Zjednoczone, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011, 2010**

Terapia podtrzymująca może być stosowana po 4-6 cyklach chemioterapii I linii, u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie (nowotwór zmniejsza się lub nie rozprzestrzenia) i nie mają progresji. Niniejsze leczenie stosuje się do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnego stopnia toksyczności. **NCCN w terapii podtrzymującej zaleca kontynuowanie**, czyli stosowanie co najmniej jednego z leków podawanych w I linii, tj.: bewacyzumab, cetuksymab lub **pemetreksed** lub też przełączenie, czyli rozpoczęcie podawania leku, którego nie stosowano w I linii leczenia, tj.: pemetreksed, erlotynib lub docetaksel. W obu rodzajach terapii podtrzymującej pemetreksed zalecany jest do stosowania u pacjentów z nowotworem o histologii innej niż płaskonabłonkowa.

Źródło: AW-24

### **Stany Zjednoczone, American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2009**

W zaleceniach klinicznych zawarto specjalne ogłoszenie, iż FDA zatwierdziło nowe wskazanie dla pemetreksedu w terapii podtrzymującej w zaawansowanym NDRP w dniu 02 lipca 2009 r. Zalecenie odnośnie terapii podtrzymującej w wytycznych zostanie zaktualizowane po weryfikacji ostatnio opublikowanych danych.

Źródło: AW-25

## **3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**

### **Francja, Haute Autorite de Sante (HAS), 2010**

HAS **rekomenduje** umieszczenie **pemetreksedu** na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i innych usługach publicznych w nowym wskazaniu, czyli monoterapii w **leczeniu podtrzymującym NDRP** miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u pacjentów, u których choroba nie postępuje, po

chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Leczenie I linii powinno obejmować pochodne platyny z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem.

Źródło: AW-26

### **Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010**

SMC **nie rekomenduje pemetreksedu** do stosowania, w obrębie *NHS Scotland*, w monoterapii podtrzymującej miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. I linia leczenia powinna obejmować pochodne platyny z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem.

W analizie subpopulacji z niepłaskonabłonkowym NDRP czas wolny od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej pemetreksed w skojarzeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z BSC. Przedstawione **dane ekonomiczne** i uzasadnienie odnośnie kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych **nie było wystarczająco „silne” do uzyskania akceptacji SMC.**

Źródło: AW-27

### **Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010**

NICE **rekomenduje pemetreksed** jako opcję w **leczeniu podtrzymującym** pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u osób, u których nie wystąpiła progresja choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem. Pacjenci, którzy otrzymywali **pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną w I linii chemioterapii, nie mogą stosować pemetreksedu w terapii podtrzymującej.**

Źródło: AW-28

Dodatkowo *National Horizon Scanning Centre* w University of Birmingham (Wielka Brytania) **opracował dwa raporty:** w 2008 r. dotyczący monoterapii pemetreksedu (Alimta®) jako terapii podtrzymującej w NDRP i w 2010 r. dotyczący pemetreksedu (Alimta®) w miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym NDRP – I linia, indukcja i podtrzymywanie.

Źródło: [http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2008/may-august/Pemetrexed\\_disodium\\_Alimpta\\_.pdf](http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2008/may-august/Pemetrexed_disodium_Alimpta_.pdf), <http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2010/sep-dec/Pemetrexed.pdf> (stan na dzień 16.05.2011 r.)

## 4. Finansowanie ze środków publicznych

### 4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie pemetreksed jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów z rozpoznaniem:

- C34.X – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (w tym C34.0-3, C34.8-9),
- C45.X – międzybłoniak opłucnej (w tym C45.0-2, C45.7 i C45.9).

Tab. 11. Dane z NFZ dotyczące liczby pacjentów oraz kosztów refundacji pemetreksedu stosowanego w chemioterapii nowotworów we wskazaniu wg ICD-10: C34-C34.9 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) [źródło: pismo z 26.04. 2011 r., znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0120/W/11852/MJ].


Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>, AW-11

### 4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Według informacji podanych w analizie ekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny pemetreksed jest refundowany ze środków publicznych w terapii podtrzymującej NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Hiszpanii, Szwecji, Austrii, Finlandii, Norwegii, Szwajcarii, Danii, Grecji, Rumunii i Bułgarii.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami przez analityków AOTM produkt leczniczy Alimta® jest refundowany w następujących krajach: Czechy, Grecja, Francja, Słowacja, Szwajcaria, Włochy, Australia. Według odnalezionych informacji nie jest refundowany w Nowej Zelandii.

Źródło: AW-3, AW-4

[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\[isting\]=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[isting]=20)

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

[http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](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.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.euromedstat.cnr.it/database/inn_trade.asp)

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

<http://www.pharmac.govt.nz/2011/05/01/Schedule.pdf> (stan na dzień 26.04.2011 r.).

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Analiza kliniczna

#### 5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tab. 12. Metodologia analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Łączna liczba pacjentów w badaniach	Liczba i charakterystyka włączonych badań
<p>██████████ (Centrum HTA)</p>	<p>Ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania preparatu Alimta® (pemetreksed) jako leczenia podtrzymującego u pacjentów z NDRP 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 I rzutu powinno obejmować jednocześnie stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu), w porównaniu do stosowania placebo.</p>	<p>Data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2011 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z NDRP 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 I rzutu powinno obejmować jednocześnie stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu);  <b>Interwencja:</b> pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. we wlewie i.v. przez 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia;  <b>Komparator:</b> placebo;  <b>Punkty końcowe:</b> czas całkowitego przeżycia, czas przeżycia bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie, osiągnięcie kontrolowanego stanu choroby;  <b>Rodzaj badań:</b> randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanego schematu leczenia.</p>	<p><u>Badanie IMEN:</u> N-663  PEM/BSC: n-441 PLC/BSC: n-222</p>	<p>1 badanie RCT PEM/BSC vs PLC/BSC</p>

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PEM/BSC – pemetreksed w skojarzeniu z leczeniem objawowym, PLC/BSC – placebo w skojarzeniu z leczeniem objawowym, p.c. – powierzchnia ciała, i.v. – dożylnie, RCT – randomizowane badanie kliniczne.

Do AEK włączono wyniki 1 randomizowanego badania klinicznego JMEN – Ciuleanu 2009, w którym porównywano zastosowanie pemetreksedu (dawka 500 mg/m<sup>2</sup>) w skojarzeniu z leczeniem objawowym z placebo w skojarzeniu z leczeniem objawowym, u pacjentów z NDRP, u których nie nastąpiła progresja choroby po 4 cyklach chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Ponadto odnaleziono 2 badania o niższej wiarygodności: jedno kohortowe Okamoto et al. 2010, w którym opisywano zastosowanie pemetreksedu w terapii podtrzymującej u pacjentów, którzy stosowali pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną w ramach terapii I rzutu (prawdopodobnie dotyczyło populacji azjatyckiej) oraz jeden opis przypadku Samelis et al. 2010 (u pacjentki zastosowano 44 cykle pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z erlotynibem lub gemcytabiną).

Zidentyfikowano także 5 badań klinicznych będących w trakcie trwania lub z jeszcze nieopublikowanymi wynikami (w tym 4 sponsorowane przez firmę Eli Lilly i 1 przez ECOG).

Tab. 13. Badania trwające/nieopublikowane dotyczące zastosowania pemetreksedu w terapii podtrzymującej zaawansowanego NDRP [wg tab. 44 AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

<b>Badania w trakcie/z nieopublikowanymi wynikami</b>	<b>Szacunkowa liczba pacjentów</b>	<b>Interwencje porównywane w terapii podtrzymującej zaawansowanego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej</b>
RCT, w grupach równoległych, podwójnie zamaskowane, fazy III (NCT00789373)	900	<b>PEM/BSC vs PLC/BSC</b> po chemioterapii opartej na PEM/CIS (4 cykle)
RCT, w grupach równoległych, niezamaskowane, fazy III (NCT00948675)	360	<b>PEM</b> po chemioterapii opartej na PEM/KAR (4 cykle) <b>vs BEW</b> po chemioterapii opartej na PAK/KAR/BEW (4 cykle)
RCT, w grupach równoległych, niezamaskowane, fazy III (NCT01107626)	1282	<b>BEW vs PEM vs BEW/PEM</b> po chemioterapii opartej na KAR/PAK/BEW
RCT, w grupach równoległych, niezamaskowane, fazy II (NCT00606021)	106	<b>PEM/BSC vs BSC</b> po leczeniu I linii opartej na PEM/CIS
nierandomizowane, w jednej grupie, niezamaskowane, fazy IV (NCT01020786)	100	<b>PEM</b> po 4 cyklach chemioterapii opartej na PEM/KAR

RCT – randomizowane badanie kliniczne, PEM- pemetreksed, BSC – leczenie objawowe, PLC – placebo, CIS – cisplatyna, KAR – karboplatyna, BEW – bewacyzymb, PAK – paklitaksel.

Do analizy włączono także 15 opracowań wtórnych (w tym artykuły poglądowe i rekomendacje kliniczne i finansowe): Greenhalgh et al. 2010, Baldwin et al. 2009, Fidias et al. 2010, Rossi et al. 2009, Galetta et al. 2010, Duchnowska et al. 2010, Gridelli et al. 2011, Katz et al. 2011, Sheth 2010, Stinchcombe et al. 2010, Eaton et al. 2010, Cohen et al. 2010, Scagliotti et al. 2011, zalecenia brytyjskie NICE 2010 i francuskie z Prescrire 2010. Ww. opracowania w przedmiotowym wskazaniu opierały się na badaniu JMEN (publikacja Ciuleanu 2009).

Ze względu na małą liczbę badań klinicznych do analizy bezpieczeństwa włączono także główne RCT dotyczące zastosowania pemetreksedu w I linii (w skojarzeniu z cisplatyną; badanie Scagliotti et al. 2008) i II linii leczenia u pacjentów z NDRP (badanie Hanna et al. 2004). Ponadto uwzględniono 2 publikacje o niższej wiarygodności, będące opisami przypadków wystąpienia rzadkich działań niepożądanych u pacjentów stosujących pemetreksed m.in. w ramach terapii podtrzymującej (D'Angelo et al. 2011 i Schallier et al. 2010).

W wyniku własnego wyszukiwania w bazach medycznych (maj 2011 r.) nie odnaleziono innych badań niż te, które włączono do AEK (strategia wyszukiwania w załączniku).

Definicje punktów końcowych:

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – *progression free survival*)** – czas mierzony od randomizacji (po zakończeniu terapii indukującej) do momentu wystąpienia pierwszej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny<sup>7</sup>.

**Czas przeżycia całkowitego (OS – *overall survival*)** – czas mierzony od randomizacji do momentu wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

**Odpowiedź na leczenie (RR – *response rate*)** – wystąpienie całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenia rozmiaru guza nowotworowego)<sup>7</sup>.

**Kontrolowany stan choroby (CR+PR+SD – *complete response, partial response, stable disease*)** – łączne prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby).

---

<sup>7</sup> Punkty końcowe obliczone zgodnie z oceną badacza dla populacji ITT i dla niezależnie zrewidowanej populacji pacjentów (, u których wykonano początkową ocenę obrazową nowotworu przy użyciu zdjęcia pochodzącego z badania tomografem komputerowym lub zdjęcia z rezonansu magnetycznego i ocenę tę powtarzano co 2 cykle chemioterapii w oparciu o RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); w badaniu liczyła ona 581 osób, z których 387 – poddano terapii pemetreksedem, a 194 – podawano placebo).



Tab. 14. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny [wg publikacji Ciuleanu 2009 i tab. 57 AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Badanie	Metodyka	Okres leczenia	Liczba i charakterystyka populacji		Interwencja	Ocenił punkty końcowe	
JMEN - Ciuleanu et.al. 2009	Międzynarodowe (20 krajów), wieloośrodkowe (83 ośrodki) randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepa próbą ( <i>superiority</i> ). Podtyp: II A.  Jakość badania wg Jadad: 5/5.  Sponsor: Eli Lilly.	Mediana liczby cykli w grupie PEM 5,0 (zakres: 1-55) oraz w grupie PLC 3,5 (zakres 1-46).	Populacja z NDRP, u których nie doszło do progresji choroby po zakończeniu chemioterapii I linii zawierającej pochodne platyny w skojarzeniu z cytostatykami III generacji.  ITT=663 PEM/BSC N=441 PLC/BSC N=222	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>spodziewany czas przeżycia <math>\geq 12</math> tygodni;</li> <li>stan 0 lub 1 wg ECOG;</li> <li>zdiagnozowany (histologicznie lub cytologicznie) NDRP w stopniu IIIB (z wyciekami opłucnowym i/lub pozytywny wynik materiału limfatycznego pobranego z węzłów nadobojczykowych) lub IV przed rozpoczęciem terapii inicjującej;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie organów;</li> <li>brak progresji choroby podczas 4 cykli chemioterapii następującymi 6 schematami: <b>gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną, paklitakselem w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną, docetakselem w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną;</b></li> <li>wcześniejsza radioterapia zakończona co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania.</li> </ul>	Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowany inny niż NDRP nowotwór złośliwy;</li> <li>przeciwwskazania do stosowania glikokortykosteroidów, kwasu foliowego lub witaminy B<sub>12</sub>;</li> <li>niekontrolowane choroby serca;</li> <li>przerzuty do mózgu;</li> <li>niekontrolowane gromadzenie się płynów w trzeciej przestrzeni ciała;</li> <li>ciąża lub laktacja.</li> </ul>	<b>PEM</b> w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> w skojarzeniu z leczeniem objawowym  <b>PLC</b> (0,9% roztwór chlorku sodu) w skojarzeniu z leczeniem objawowym.  Obie interwencje podawano i.v. każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu.  Dodatkowo podawano: kwas foliowy, witaminę B <sub>12</sub> oraz deksametazon.	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas przeżycia wolny od progresji,</li> <li>czas przeżycia całkowitego,</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>stan kontrolowany stanu choroby,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

PEM – pemetreksed, PLC – placebo, BSC – leczenie objawowe, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*, i.v. – dożylnie.

Źródło: AW-2



### 5.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Zwrócono natomiast uwagę na następujące ograniczenia (zdania w cudzysłowie zaczerpnięto z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny):

1. W AEK ( [REDACTED] ) podano, że „pemetreksed jest jedynym dostępnym preparatem zarejestrowanym w tym wskazaniu (grudzień 2010), a zastosowanie innych leków cytostatycznych bądź terapii molekularnej pozostaje na razie w sferze badań klinicznych (np. bewacizumab) lub jest w trakcie rejestracji (np. Tarceva®)”. Natomiast zgodnie z informacjami podanymi na stronie internetowej EMA produkt leczniczy Tarceva® (erlotynib) od 27.04.2010 r. jest zarejestrowany w monoterapii podtrzymującego leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym NDRP ze stabilną chorobą po 4 cyklach standardowej chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny.
2. Analizę efektywności klinicznej oparto głównie o 1 RCT (Ciuleanu 2009), co w niewątpliwy sposób ogranicza możliwości wnioskowania odnośnie wyników efektywności klinicznej. Ponadto analizując badanie JMEN, należy mieć na uwadze, że:
  - a. Do udziału w nim włączono ponad 30% pacjentów pochodzenia azjatyckiego, którzy „lepiej odpowiadają na leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc” niż inne grupy etniczne. „Tak duży odsetek pacjentów rasy azjatyckiej może doprowadzić do powstania różnic pomiędzy skutecznością kliniczną oszacowaną w badaniu klinicznym a realną efektywnością kliniczną, która będzie obserwowana u pacjentów w Polsce.”
  - b. „Subpopulacja pacjentów z wielkokomórkowym histologicznym obrazem nowotworu była bardzo mała i wyniosła tylko 20 osób, 10 w grupie pemetreksedu i 10 w grupie placebo, co mogło mieć wpływ na wyniki (brak uzyskania istotności statystycznej różnic w tej subpopulacji).”
  - c. Ze względu na fakt, iż w niniejszym badaniu „nie uwzględniono wystarczającej liczby danych (brak liczby zdarzeń) wykonanie obliczeń dla hazardów względnych okazało się niemożliwe”, dlatego autorzy AEK wykorzystali wyniki dla parametrów zaprezentowanych w publikacji Ciuleanu 2009.
  - d. „Nie przedstawiono informacji dotyczących dawkowania kwasu foliowego, witaminy B<sub>12</sub> oraz deksametazonu w poszczególnych grupach terapeutycznych.”
  - e. Do badania nie włączono pacjentów, którzy w I linii leczenia przyjmowali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z winorelbina, pemetreksedem czy etopozydem, które to schematy są zalecane w wytycznych PUO 2009 oraz PTO 2010. Nie wiadomo jak pacjenci przyjmujący powyższe schematy leczenia odpowiedzialiby na pemetreksed podawany w terapii podtrzymującej. Zarówno w publikacji Ciuleanu 2009, jak i w AEK podano, iż w momencie prowadzenia niniejszego badania klinicznego, pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia znajdował się w trakcie rejestracji. Skuteczność pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym po terapii inicjującej pemetreksedem i cisplatyną będzie znana po opublikowaniu wyników badania Paz Ares 2010 [patrz pkt. 5.1.1.]. Obecnie dostępne są wyniki badań o niższej wiarygodności, które omówiono w AEK.
  - f. Wg ERG i rekomendacji NICE 2010: 1) pierwszorzędowy punkt końcowy OS zmieniono na PFS w trakcie badania bez jasnego uzasadnienia. Komitet NICE zaznaczył, że zmiany tej dokonano najprawdopodobniej po konsultacji z organem regulacyjnym USA i wdrożono ją przed analizą danych. 2) proces randomizacji nie obejmował stratyfikacji pod kątem statusu histologicznego i badanie nie tworzyło dobrej podstawy do przeprowadzenia analizy dla subpopulacji, dlatego wyniki dotyczące podgrup powinny

być traktowane z ostrożnością. Zgodnie z opinią klinicystów podgrupy były dobrze wyważone pomiędzy dwoma ramionami badania i nieuwzględnienie typu histologicznego NDRP w randomizacji nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. 3) projektując badanie uwzględniono ogólną analizę jakości życia, jednak zebrano bardzo ograniczone dane. Nie jest jasne jak na jakość życia pacjentów może wpłynąć terapia podtrzymująca pemetreksedem. 4) otrzymanie przez pacjentów II linii leczenia może mieć wpływ na wielkość oszacowania OS i PFS.

3. Istnieją wątpliwości, czy zastosowanie pemetreksedu jako terapii podtrzymującej od razu po zakończeniu I linii leczenia jest korzystniejsze niż zastosowanie pemetreksedu jako II linii w przypadku progresji choroby (m.in. Galetta et al. 2010). Wyciągnięcie wniosków z badania JMEN, co do porównania skuteczności leku w ww. liniach leczenia, uniemożliwia niski udział chorych z grupy placebo, u których w momencie progresji nowotworu zastosowano leczenie pemetreksedem (*cross-over*; 18%) (Duchnowska 2010).
4. Błędnie wyekstrahowano dane z publikacji Ciuleanu 2009. W AEK podano, że w subpopulacji z rakiem niepłaskonabłonkowym częstość występowania kontrolowanego stanu zdrowia stanowiła 188 (52%) w grupie pemetreksedu z BSC i 74 (33%) w grupie placebo z BSC, w związku z czym wyliczono  $RB=1,22$  [1,02; 1,49] i  $NNT=4$  [3; 7]. W publikacji Ciuleanu 2009 podano, że niniejszy punkt końcowy wystąpił u 188 pacjentów (58%) z grupy pemetreksedu z BSC i 51 (33%) z grupy placebo z BSC. Wyliczenia analityków AOTM przeprowadzone w programie RevMan i StatDirect wskazały, że  $RR=1,77$  [1,39; 2,26] a  $NNT=4$  [3; 7]. Niniejszy błąd ekstrakcji nie zmienia wnioskowania dla tego punktu końcowego odnośnie istotności statystycznej opisanej w AEK.

Źródło: AW-6, AW-28, Duchnowska 2010, Galetta et al. 2010, <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2171.pdf>, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000618/WC500033993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000618/WC500033993.pdf)

### 5.1.3. Wyniki analizy klinicznej

#### 5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

##### 5.1.3.1.1. Informacje z raportu

W AEK wyniki badania JMEN (Ciuleanu et al. 2009) przedstawiono w odniesieniu do **populacji ogólnej** [patrz tab. 15] oraz **subpopulacji wyodrębnionych na podstawie obrazu histologicznego**:

- populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca,
- populacji pacjentów z gruczolakorakiem,
- populacji pacjentów z rakiem wielkomórkowym,
- populacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakorak oraz rak wielkomórkowy,
- populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym [patrz tab. 16].

Dodatkowo przeprowadzono analizę skuteczności dla **niezależnie zrewidowanej populacji pacjentów**, u których wykonano ocenę początkową obrazu nowotworu oraz co najmniej jedną ocenę obrazu nowotworu w okresie obserwacji (przy użyciu tomografu komputerowego lub rezonansu magnetycznego). Niniejszą analizę przeprowadzono w celu potwierdzenia, że badacze prawidłowo ocenili progresję choroby.

Tab. 15. Wyniki z badania JMEN (Ciuleanu et al. 2009) dotyczące skuteczności wśród wszystkich zrandomizowanych pacjentów oraz niezależnie zrewidowanej populacji pacjentów [wg tab. 5-11 AEK otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego].

Analizowany punkt końcowy	Analizowane parametry	Populacja ogólna	
		PEM N=441	PLC N=222
PFS	Mediana (miesiące [95% CI])	4,3 [4,1; 4,7]	2,6 [1,7; 2,8]
	HR [95% CI]	0,50 [0,42; 0,61]	
	wartość p**	<0,0001	
OS	Mediana (miesiące [95% CI])	13,4 [11,9;15,9]	10,6 [8,7;12,0]
	HR [95% CI]	0,79 [0,65; 0,95]	
	wartość p**	0,012	
RR	Częstość występowania – n (%)	30 (6,8)	4 (1,8)
	RB [95% CI]	3,87 [1,42; 10,20]*	
	wartość p**	0,005	
	NNT [95% CI]	20 [13; 58]*	
CR+PR+SD	Częstość występowania – n (%)	228 (51,7)	74 (33,3)
	RB [95% CI]	1,55 [1,27; 1,92]*	
	wartość p**	<0,0001	
	NNT [95% CI]	6 [4; 10]*	
Analizowany punkt końcowy	Analizowane parametry	Niezależnie zrewidowana populacja pacjentów	
		PEM N=387	PLC N=194
PFS	Mediana (miesiące [95% CI])	4,0 [3,1; 4,4]	2,0 [1,5; 2,8]
	HR [95% CI]	0,60 [0,49; 0,73]	
	wartość p**	<0,0001	
RR	Częstość występowania – n (%)	13 (3,4)	1 (0,5)
	RB [95% CI]	6,52 [1,11; 38,81]*	
	wartość p**	0,042	
	NNT [95% CI]	36 [20; 347]*	
CR+PR+SD	Częstość występowania – n (%)	190 (49,1)	1 (0,5)
	RB [95% CI]	1,70 [1,34; 2,18]*	
	wartość p**	<0,0001	
	NNT [95% CI]	5 [4; 9]*	

Pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, \* obliczenia dokonane przez autorów AEK, \*\* wartość p dla różnicy między grupami.

W populacji ogólnej wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pemetreksedu w skojarzeniu z leczeniem objawowym w porównaniu z placebo w skojarzeniu z leczeniem objawowym w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,50 [0,42; 0,61], p<0,0001),
- czasu przeżycia całkowitego (HR=0,79 [0,65; 0,95], p=0,012),
- częstości występowania odpowiedzi na leczenie (RB=3,87 [1,42; 10,20], p=0,005),
- częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia (RB=1,55 [1,27; 1,92], p<0,0001).

Znamienne statystycznie różnice pomiędzy ww. grupami terapeutycznymi potwierdzono w niezależnie zrewidowanej populacji pacjentów odnośnie punktów końcowych, tj.:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,60 [0,49; 0,73], p<0,0001),
- częstość występowania odpowiedzi na leczenie (RB=6,52 [1,11; 38,81], p=0,042),
- częstość występowania kontrolowanego stanu zdrowia (RB=1,70 [1,34; 2,18], p<0,0001).

Biorąc pod uwagę podział histologiczny NDRP istotne statystycznie różnice na korzyść pemetreksedu między niniejszymi opcjami leczenia wykazano w populacji z niepłaskonabłonkowym rakiem płuc oraz gruczolakorakiem odnośnie następujących punktów końcowych:

- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio HR=0,44 [0,36; 0,55],  $p<0,0001$ ); HR=0,45 [0,35; 0,59],  $p<0,0001$ ),
- czasu przeżycia całkowitego (odpowiednio HR=0,70 [0,56; 0,88],  $p=0,002$ ); HR=0,73 [0,56; 0,96],  $p=0,026$ ),
- częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia (odpowiednio RB=1,22 [1,02; 1,49],  $p<0,0001$ ; RB=1,86 [1,41; 2,51],  $p<0,0001$ );

oraz w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym odnośnie:

- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,69 [0,49; 0,98],  $p=0,039$ );

a także w populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy odnośnie:

- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,43 [0,28; 0,68],  $p=0,0002$ ),
- czasu przeżycia całkowitego (HR=0,61 [0,40; 0,94],  $p=0,025$ ).

**W subpopulacjach pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, gruczolakorakiem i z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy różnice na korzyść pemetreksedu pomiędzy analizowanymi sposobami leczenia odnośnie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby potwierdzono wśród niezależnie zrewidowanej populacji pacjentów.** Wartości hazardu względnego wynosiły odpowiednio HR=0,47 [0,37; 0,60],  $p<0,0001$ , HR=0,51 [0,38; 0,68],  $p<0,0001$  oraz HR=0,44 [0,28; 0,68],  $p=0,0003$ .

**Istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi nie wykazano** w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym odnośnie czasu przeżycia całkowitego (HR=1,07 [0,77; 1,50],  $p=0,678$ ) i częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia (RB=0,99 [0,66; 1,51],  $p>0,999$ ) oraz populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy odnośnie częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia (RB=1,56 [0,99; 2,61],  $p=0,051^8$ ), a także w populacji z rakiem wielkokomórkowym w żadnym z analizowanych punktów końcowych (HR=0,40 [0,13; 1,22],  $p=0,109$ ; HR=0,98 [0,36; 2,65],  $p=0,964$ ; RB=1,67 [0,58; 5,22],  $p=0,670$ ).

---

<sup>8</sup> Należy mieć na uwadze, że w publikacji Ciuleanu 2009 podano, że dla niniejszego punktu końcowego  $p=0,041$ .

Tab. 16. Wyniki z badania JMEN (Ciuleanu et al. 2009) dotyczące skuteczności wśród subpopulacji wyodrębnionych na podstawie obrazu histologicznego [wg tab. 12-31 AEK otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego].

Podział NDRP pod względem histologicznym											
Analizowany punkt końcowy	Analizowane parametry	Populacja z rakiem niepłaskonabłonkowym *****		Populacja z gruczolakorakiem		Populacja z rakiem wielkokomórkowym		Populacja z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż wymienione		Populacja z rakiem płaskonabłonkowym	
		PEM N=325	PLC N=156	PEM N=222	PLC N=106	PEM N=10	PLC N=10	PEM N=93	PLC N=40	PEM N=116	PLC N=66
PFS	Mediana (miesiące [95% CI])	4,5 [4,2; 5,6]	2,6 [1,6; 2,8]	4,7 [4,2; 6,1]	2,6 [1,6; 2,8]	3,5 [1,6; 6,9]	2,1 [1,4; 2,9]	4,2 [3,1; 5,6]	2,8 [1,5; 3,6]	2,8 [2,4; 4,0]	2,6 [1,6; 3,2]
	HR (95% CI)	<b>0,44 [0,36; 0,55]</b>		<b>0,45 [0,35; 0,59]</b>		0,40 [0,13; 1,22]		<b>0,43 [0,28; 0,68]</b>		<b>0,69 [0,49; 0,98]</b>	
	wartość p**	<0,0001		<0,0001		0,109		<b>0,0002</b>		<b>0,039</b>	
OS	Mediana (miesiące [95% CI])	15,5 [13,2; 18,1]	10,3 [8,1; 12,0]	16,8 [14,0; 19,7]	11,5 [9,1; 15,3]	8,4 [6,4; 10,3]	7,9 [4,1; 13,2]	11,3 [9,5; 18,3]	7,7 [6,6; 11,0]	9,9 [7,5; 11,5]	10,8 [8,5; 13,2]
	HR (95% CI)	<b>0,70 [0,56; 0,88]</b>		<b>0,73 [0,56; 0,96]</b>		0,98 [0,36; 2,65]		<b>0,61 [0,40; 0,94]</b>		1,07 [0,77; 1,50]	
	wartość p**	<b>0,002</b>		<b>0,026</b>		0,964		<b>0,025</b>		0,678	
CR+PR+SD	Częstość występowania – n (%)	188 (58,0***)	51*** (33)	136 (61,0)	35 (33)	5 (46,0)**	3 (33,0)	47 (51,0)	13 (32,0)	40 (35,0)	23 (35,0)
	RB (95% CI)	<b>1,77 [1,39; 2,26]***</b>		<b>1,86 [1,41; 2,51]*</b>		1,67 [0,58; 5,22]*		1,56 [0,99; 2,61]*		0,99 [0,66; 1,51]*	
	wartość p**	<0,0001		<0,0001		0,670		0,051*/****		>0,999	
	NNT [CI 95%]	<b>4 [3; 7] */***</b>		<b>4 [3; 6]*</b>		-		-		-	
Niezależnie zrewidowana populacja pacjentów											
PFS	Mediana (miesiące [95% CI])	4,4 [4,0; 5,6]	1,8 [1,5; 2,8]	4,6 [4,0; 6,0]	2,7 [1,6; 2,8]	4,5 [1,4; 15,5]	1,5 [1,4; 3,0]	4,1 [3,0; 4,7]	1,6 [1,4; 2,9]	2,4 [1,6; 2,8]	2,5 [1,5; 3,2]
	HR (95% CI)	<b>0,47 [0,37; 0,60]</b>		<b>0,51 [0,38; 0,68]</b>		0,40 [0,12; 1,29]		<b>0,44 [0,28; 0,68]</b>		1,03 [0,71; 1,49]	
	wartość p**	<0,0001		<0,0001		0,125		<b>0,0003</b>		0,896	

Pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, \* obliczenia dokonane przez autorów AEK, \*\* wartość p dla różnicy między grupami, \*\*\* dane z publikacji Ciuleanu 2009, w AEK podano, że częstość występowania CR+PR+SD stanowiła 188 (52%) w grupie PEM i 74 (33) w grupie PLC, wyliczenia autorów AEK dla RB=1,22 [1,02; 1,49] i NNT=4 [3; 7], w tabeli podano wyliczenia analityków AOTM przeprowadzone w programie RevMan i StatDirect, \*\*\*\* w publikacji Ciuleanu 2009 podano, że p=0,041, \*\*\*\*\* populacja z rakiem niepłaskonabłonkowym obejmowała populację z gruczolakorakiem, populację z rakiem wielkokomórkowym i populację z rakiem o histologii innej niż wcześniej wymienione (wszyscy pacjenci bez zdiagnozowanego raka płaskonabłonkowego).

Źródło: AW-2, AW-29



### 5.1.3.2. Bezpieczeństwo

#### 5.1.3.2.1. Informacje z raportu

Tab. 17. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych dla porównania pemetreksedu z placebo w terapii podtrzymującej NDRP [wg tab. 32 AEK otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego].

Działanie niepożądane	PEM N=441	PLC N=222	RR [CI 95%]*	wartość p**	NNT/NNH [CI 95%]*
	n (%)	n (%)			
Zgony	12 (3,0)	10 (5,0)	0,60 [0,27; 1,35]	0,2303	-
Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych	37 (8,4)*	3 (1,4)*	<b>6,21 [2,07; 18,88]</b>	<b>0,0021</b>	<b>15 [10; 27]</b>
Rezygnacje z powodu progresji choroby	307 (69,6)*	196 (88,3)*	<b>0,79 [0,73; 0,85]</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>6 [5; 9]</b>
Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem	21 (5,0)	3 (1,0)	<b>3,52 [1,14; 11,02]</b>	<b>0,0395</b>	<b>30 [17; 200]</b>
Redukcja dawki leków	22 (5,0)	2 (1,0)	<b>5,54 [1,47; 21,15]</b>	<b>0,0197</b>	<b>25 [15; 72]</b>
Neutropenia	26 (6,0)	0	<b>4,77 [2,08; 10,94]***</b>	<b>0,0002</b>	-
Anemia	67 (15,0)	12 (5,0)	<b>2,81 [1,58; 5,07]</b>	<b>0,0006</b>	<b>11 [8; 20]</b>
Leukopenia	27 (6,0)	3 (1,0)	<b>4,53 [1,49; 13,97]</b>	<b>0,0122</b>	<b>21 [14; 58]</b>
Nieprawidłowy poziom ALT	42 (10,0)	8 (4,0)	<b>2,64 [1,29; 5,47]</b>	<b>0,0099</b>	<b>17 [11; 53]</b>
Nieprawidłowy poziom AST	36 (8,0)	8 (4,0)	<b>2,27 [1,10; 4,73]</b>	<b>0,0324</b>	<b>22 [13; 161]</b>
Zmęczenie	108 (24,0)	23 (10,0)	<b>2,36 [1,57; 3,61]</b>	<b>0,0001</b>	<b>8 [6; 13]</b>
Anoreksja	82 (19,0)	11 (5,0)	<b>3,75 [2,08; 6,87]</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>8 [6; 12]</b>
Infekcje	23 (5,0)	4 (2,0)	<b>2,89 [1,07; 7,95]</b>	<b>0,0472</b>	<b>30 [17; 363]</b>
Biegunka	23 (5,0)	6 (3,0)	1,93 [0,82; 4,57]	0,1449	-
Nudności	83 (19,0)	12 (5,0)	<b>3,48 [1,97; 6,22]</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>8 [6; 12]</b>
Wymioty	38 (9,0)	3 (1,0)	<b>6,38 [2,13; 19,37]</b>	<b>0,0018</b>	<b>14 [10; 25]</b>
Neuropatia sensoryczna	39 (9,0)	9 (4,0)	<b>2,18 [1,10; 4,38]</b>	<b>0,0305</b>	<b>21 [12; 145]</b>
Zapalenie śluzówki/jamy ustnej	31 (7,0)	4 (2,0)	<b>3,90 [1,47; 10,52]</b>	<b>0,0095</b>	<b>20 [13; 52]</b>
Wysypka	9 (2,0)	2 (<1,0)	2,27 [0,56; 9,26]	0,2929	-
Konieczność transfuzji krwi	42 (10,0)	7 (3,0)	<b>3,02 [1,42; 6,52]</b>	<b>0,003</b>	<b>16 [11; 41]</b>
Konieczność zastosowania leków stymulujących erytropoezę	26 (6,0)	4 (2,0)	<b>3,27 [1,22; 8,92]</b>	<b>0,017</b>	<b>25 [15; 111]</b>
Zastosowanie czynnika stymulującego kolonie granulocytów	13 (3,0)	8 (4,0)	0,82 [0,35; 1,90]	0,6493*	-
Hospitalizacje spowodowane działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem	19 (4,0)	0 (0,0)	<b>4,69 [1,79; 12,32]***</b>	<b>0,0017*</b>	-

Pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, \* obliczenia dokonane przez autorów AEK, \*\* wartość p dla różnicy między grupami, \*\*\* iloraz szans (OR) obliczony metodą Peto, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginowa.

Analiza wyników badania JMEN (Ciuleanu et al. 2009) wykazała **istotną statystycznie różnicę** pomiędzy grupami terapeutycznymi **na korzyść placebo** w odniesieniu do: **częstości występowania rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych** (RR=6,21 [CI 95%: 2,07; 18,88], p=0,0021) i **rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem** (RR=3,52 [CI 95%: 1,14; 11,02], p=0,0395), a także **zastosowania leków stymulujących erytropoezę** (RR = 3,27 [CI 95%: 1,22; 8,92], p=0,017), **konieczności hospitalizacji spowodowanej działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem** (OR<sub>Peto</sub>=4,69 [CI 95%: 1,79; 12,42], p=0,0017) oraz **przeprowadzenia transfuzji krwi** (RR=3,02 [CI 95%: 1,42; 6,52], p=0,003).

Wykazała także **znamienną statystycznie różnicę** pomiędzy opcjami **na korzyść pemetreksedu** w odniesieniu do **rezygnacji z powodu progresji choroby** (RR=0,79 [CI 95%: 0,73; 0,85], p<0,00001).

Stosowanie pemetreksedu w porównaniu do placebo zwiększało ryzyko wystąpienia: neutropenii, anemii, leukopenii, nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginowej, zmęczenia, anoreksji, infekcji, nudności, wymiotów, neuropatii sensorycznej, zapalenia śluzówki/zapalenia jamy ustnej. Jedynie biegunka i wysypka równie często występowały w obu grupach terapeutycznych.

Niniejsza analiza nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi odnośnie częstości występowania zgonów (RR=0,60 [CI 95%: 0,27; 1,35]), p=0,23). Żadnego z odnotowanych zgonów nie oceniono jako związanego z zastosowanym leczeniem.

Tab. 18. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych związanych z leczeniem o 3 lub 4 stopniu toksyczności dla porównania pemetreksedu z placebo w terapii podtrzymującej NDRP [wg tab. 32 AEK otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego].

Działanie niepożądane	PEM N=441	PLC N=222	RR [CI 95%]*	wartość p**	NNT/NNH [CI 95%]*
	n (%)	n (%)			
Działania niepożądane związane z leczeniem o ¾ stopniu toksyczności	70 (16,0)	9 (4,0)	<b>3,92 [2,04; 7,64]</b>	<b>0,0001</b>	<b>9 [7; 14]</b>
Neutropenia	13 (3,0)	0	<b>4,62 [1,45; 14,78]***</b>	<b>0,0098</b>	-
Anemia	12 (3,0)	1 (<1,0)	6,04 [1,02; 36,14]	0,0830	-
Leukopenia	7 (2,0)	1 (<1,0)	3,52 [0,57; 21,91]	0,2373	-
Nieprawidłowy poziom ALT	1 (<1,0)	0	4,50 [0,07; 286,12]***	0,4780	-
Nieprawidłowy poziom AST	0	0	-	-	-
Zmęczenie	22 (5,0)	1 (<1,0)	<b>11,07 [1,93; 64,59]</b>	<b>0,0183</b>	<b>23 [15; 47]</b>
Anoreksja	8 (2,0)	0	<b>4,57 [1,04; 20,00]***</b>	<b>0,0436</b>	-
Infekcje	7 (2,0)	0	4,56 [0,94; 22,07]***	0,0593	-
Biegunka	2 (<1,0)	0	4,51 [0,24; 85,16]***	0,3153	-
Nudności	4 (<1,0)	1 (<1,0)	2,01 [0,31; 13,37]	0,5302	-
Wymioty	1 (<1,0)	0	4,50 [0,07; 286,13]***	0,478	-
Neuropatia sensoryczna	3 (<1,0)	0	4,52 [0,41; 49,87]***	0,2184	-
Zapalenie śluzówki/jamy ustnej	3 (<1,0)	0	4,52 [0,41; 49,87]***	0,2184	-
Wysypka	1 (<1,0)	0	4,50 [0,07; 286,13]***	0,478	-

Pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, \* obliczenia dokonane przez autorów AEK, \*\* wartość p dla różnicy między grupami, \*\*\* iloraz szans (OR) obliczony metodą Peto, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginowa.

Analiza statystyczna wykazała **istotną różnicę** pomiędzy grupami terapeutycznymi **na korzyść placebo** w odniesieniu do **częstości występowania działania niepożądanego w 3 lub 4 stopniu toksyczności** (RR=3,92 [CI 95%: 2,04; 7,64], p=0,0001), a także **częstości występowania zmęczenia** (RR=11,07 [1,93; 64,59], p=0,0183), **neutropenii** (OR<sub>Peto</sub>=4,62 [1,45; 14,78], p=0,0098) oraz **anoreksji** (OR<sub>Peto</sub>=4,57 [1,04; 20,00], p=0,0436) również w ¾ stopniu toksyczności.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu toksyczności nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości ich występowania.

Autorzy badania JMEN w publikacji Ciuleanu 2009 podają informację, iż częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w subpopulacjach wyodrębnionych na podstawie obrazu histologicznego nowotworu była zbliżona do częstości występowania tych działań w ogólnej populacji. Stwierdzono także, iż dłuższy czas ekspozycji na pemetreksed (≥ 6 cykli) nie wiązał się ze wzrostem ciężkości odnotowywanych działań niepożądanych.

Po zakończeniu terapii podtrzymującej 343 pacjentów z grupy pemetreksedu oraz 191 pacjentów z grupy placebo poddano ocenie stanu zdrowia (spadek *compliance* w grupie pemetreksedu do 48,1% w grupie pemetreksedu oraz do 54,5% w grupie placebo). Dla tego okresu pomiędzy ww.



grupami terapeutycznymi wykazano **istotnie statystyczną różnicę na korzyść pemetreksedu** odnośnie **czasu do wystąpienia pogorszenia symptomów choroby oraz kaszlu z krwawieniem z dróg oddechowych**.

Tab. 19. Wyniki oceny skuteczności przeprowadzonej po zakończeniu terapii podtrzymującej [wg tab. 35 AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Analizowany parametr	Mediana (miesiące [95% CI])		HR [CI 95%]	Wartość p**
	Pemetreksed N=343	Placebo N=191		
Czas do wystąpienia pogorszenia symptomów choroby	6,1 [4,6; 9,6]	4,6 [3,3; 6,0]	0,76 [0,59; 0,99]	0,041
Czas do wystąpienia kaszlu z krwawieniem z dróg oddechowych	bd*	bd*	0,58 [0,34; 0,97]	0,038

Pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, bd – brak danych, \* ze względu na cenzurowanie części danych autorzy publikacji Ciuleanu et al. 2009 nie przedstawili danych dotyczących median odnośnie tego punktu końcowego, \*\*wartość p dla różnicy między grupami.

Po zakończeniu badania 227 (51%) pacjentów z grupy pemetreksedu oraz 149 (67%) pacjentów z grupy placebo poddano dalszym chemioterapiom, w których największy udział miał docetaksel.

Źródło: AW-2, AW-29

### **Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Alimta® (pemetreksed)**

W ChPL działania niepożądane dotyczące terapii podtrzymującej w NDRP podano w oparciu o wyniki z badania JMEN. Bardzo częste ( $\geq 10\%$ ) i częste ( $>5\% - <10\%$ ) działania niepożądane potencjalnie związane ze stosowaniem pemetreksedu przedstawiono w tab. 17 i 18 niniejszej analizy. Jedynie w przypadku wysypki/łuszczyca skóry w ChPL podano informację, iż wystąpiły one u 10% pacjentów z grupy otrzymującej pemetreksed i u 3,2% z grupy otrzymującej placebo. Natomiast w publikacji Ciuleanu 2009 odnotowano, że wysypka wystąpiła u 2% pacjentów z grupy pemetreksedu i u  $<1\%$  z grupy placebo.

Klinicznie istotnymi objawami toksyczności wg CTC, które wystąpiły po podaniu pemetreksedu:

- u  $\geq 1\%$  i  $\leq 5\%$  pacjentów były: zmniejszona liczba płytek krwi, zmniejszony klirens kreatyniny, zaparcia, obrzęk, łysienie, zwiększenie stężenia kreatyniny, świąd, gorączka (bez neutropenii), choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej (w tym zapalenie spojówek), nasilone łzawienie, i zmniejszenie szybkości przesączania kłębuszkowego;
- u  $<1\%$  pacjentów były: gorączka neutropeniczna, reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, neuropatia nerwów ruchowych, rumień wielopostaciowy, niewydolność nerek i arytmia nadkomorowa.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono na podstawie zgłoszeń pacjentów (którzy otrzymali 6 cykli leczenia PEM vs  $>6$  cykli leczenia PEM). Obserwowano zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji. Jednakże nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem obserwowano:

- często: posocznicę sporadycznie prowadzącą do zgonu;
- niezbyt często: ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego (zwykle gdy pemetreksed stosowano w połączeniu z innym lekiem cytotoksycznym; u większości pacjentów stwierdzono wcześniej obciążenie czynnikami ryzyka chorób układu krążenia), pancytopenię, zapalenie okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego), śródmiąższowe zapalenie płuc czasami prowadzące do zgonu, obrzęki, zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku;

- o rzadko: potencjalnie ciężkie przypadki zapalenia wątroby.

Po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych leczonych pemetreksedem obserwowano i zgłoszono następujące objawy niepożądane:

- niezbyt często: ostrą niewydolność nerek (po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi), zapalenie płuc po napromienianiu (u pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu), niedokrwienie obwodowe prowadzące czasami do martwicy kończyny;
- rzadko: skórne objawy pęcherzowe, w tym Zespół Stevensa-Johnsona i martwicę rozplywną naskórka, które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonu, a także nawroty objawów popromiennych (u pacjentów poddanych uprzednio radioterapii).

Źródło: AW-2, AW-8

### **Informacje z Drug Safety Newsletter FDA**

Po wprowadzeniu do obrotu preparatu Alimta® u 12 pacjentów poddanych uprzednio radioterapii zaobserwowano przypadki występowania nawrotów objawów popromiennych (wiek pacjentów to 49-78 lat; mediana 62,5 lata).

Źródło: AW-2, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm120064.htm>

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (inne próby kliniczne z pemetreksedem)**

Do dodatkowej oceny włączono 2 randomizowane badania kliniczne międzynarodowe, wielośrodkowe III fazy, przeprowadzone bez zamaskowania:

1. Hanna et al. 2004, w którym analizowano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu pemetreksed w porównaniu z docetakselem w terapii II rzutu u pacjentów z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (stopień III B lub IV);
2. Scagliotti et al. 2008, w którym analizowano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu pemetreksed podawanego z cisplatyną w porównaniu z gemcytabiną podawaną z cisplatyną w leczeniu I rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały NDRP (stopień III B lub IV).

Tab. 20. Profil bezpieczeństwa z badania Hanna et al. 2004 i badania Scagliotti et al. 2008 (działania niepożądane wymieniono według częstości ich występowania) [wg tab. 49 i 50 AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Badanie Hanna et al. 2004	Badanie Scagliotti et al. 2008
<b>działania niepożądane zaobserwowane u 1-5% pacjentów</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność neurosensoryczna niezależnie od nasilenia (4,9%),</li> <li>• obrzęki niezależnie od nasilenia (4,5%),</li> <li>• anemia w stopniu ¾ (4,2/7,5%*),</li> <li>• nudności w stopniu ¾ (2,6/3,8%*),</li> <li>• konieczność zastosowania G-CSF lub GM-CSF (2,6%),</li> <li>• podwyższenie poziomu ALT w stopniu ¾ (1,9/2,6%*),</li> <li>• gorączka neutropeniczna w stopniu ¾ (1,9%),</li> <li>• trombocytopenia w stopniu ¾ (1,9%),</li> <li>• wymioty w stopniu ¾ (1,5%),</li> <li>• ≥1 hospitalizacja z powodu gorączki neutropenicznej (1,5%),</li> <li>• zgon związany z leczeniem (1,1%),</li> <li>• zapalenie śluzówki jamy ustnej w stopniu ¾ (1,1%),</li> <li>• utrata masy ciała niezależnie od nasilenia (1,1%),</li> <li>• toksyczność płucna niezależnie od nasilenia (0,8%),</li> <li>• wysypka w stopniu ¾ (0,8%),</li> <li>• biegunka w stopniu ¾ (0,4%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leukopenia w stopniu ¾ (4,8%),</li> <li>• trombocytopenia w stopniu ¾ (4,1%),</li> <li>• odwodnienie w jakimkolwiek stopniu (3,6%).</li> <li>• gorączka neutropeniczna w stopniu ¾ (1,3%),</li> <li>• zgon z powodu działań niepożądanych w stopniu ¾ (1%).</li> </ul>
<b>działania niepożądane zaobserwowane u &gt;5% pacjentów</b>	

<ul style="list-style-type: none"><li>• zmęczenie niezależnie od nasilenia (34%),</li><li>• nudności niezależnie od nasilenia (30,9%),</li><li>• konieczność transfuzji czerwonych krwinek (16,6%),</li><li>• wymioty niezależnie od nasilenia (16,2%),</li><li>• zapalenie śluzówki jamy ustnej niezależnie od nasilenia (14,7%),</li><li>• wysypka niezależnie od nasilenia (14%)</li><li>• biegunka niezależnie od nasilenia (12,8%),</li><li>• poważne działania niepożądane związane z leczeniem (10,2%),</li><li>• podwyższenie poziomu ALT niezależnie od nasilenia (7,9%),</li><li>• anemia w stopniu ¾ (7,5%)</li><li>• konieczność zastosowania erytropoetyny (6,8%),</li><li>• łysienie niezależnie od nasilenia (6,4/11,3%*),</li><li>• ≥1 hospitalizacja z powodu jakiegokolwiek innego działania niepożądanego związanego ze stosowanym lekiem (6,4/7,2%*),</li><li>• zmęczenie w stopniu ¾ (5,3/15,8%*),</li><li>• neutropenia w stopniu ¾ (5,3%),</li><li>• toksyczność neurosensoryczna w stopniu ¾ (0/7,5%*).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• neutropenia w stopniu ¾ (15,1%),</li><li>• wyłysienie w jakimkolwiek stopniu (11,9%),</li><li>• nudności w stopniu ¾ (7,2%),</li><li>• zmęczenie w stopniu ¾ (6,7%).</li><li>• wymioty w stopniu ¾ (6,1%),</li><li>• niedokrwistość w stopniu ¾ (5,6%).</li></ul>
---	---

\* dane zaczerpnięte odpowiednio z badania Hanna et al. 2004 i publikacji Pujol et al. 2007, G-CSF – czynniki wzrostu granulocytów, GM-CSF – czynniki wzrostu granulocytów i makrofagów, ALT – aminotransferaza alaninowa.

Ponadto włączono także 2 badania obserwacyjne: D'Angelo et al. 2011 i Schallier et al. 2010.

W badaniu D'Angelo et al. 2011 przedstawiono opis 14 przypadków wystąpienia **obustronnej opuchlizny i rumienia kończyn dolnych** u pacjentów z gruczolakorakiem płuca (IV stopień) spośród 489 pacjentów z nowotworem płuc leczonych pemetreksedem. 5 pacjentów otrzymywało pemetreksed w ramach monoterapii podtrzymującej, a pozostałych 9 pacjentów – w ramach terapii łączonej z innymi lekami przeciwnowotworowymi (bewacyzumab, cisplatyna/karboplatyna, paklitaksel lub cetuksymab). Wystąpienie obrzęku obserwowano po medianie 8 cykli chemioterapii [zakres 3; 23]. 13 z 14 pacjentów przerwało leczenie (8 pacjentów) lub przyjmowało mniejszą dawkę leku (5 pacjentów) z powodu wystąpienia obrzęku kończyn. Dane te były zbierane od 2009 r. przez *Thoracic Oncology Service at Memorial Sloan Kettering Cancer Center*.

Analiza retrospektywna Schallier et al. 2010 dotyczyła 2 pacjentów (z NDRP IV stopień), u których wystąpił **obrzęk powiek** po I linii leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatyną, spośród 86 osób leczonych od czerwca 2003 r. do maja 2010 r. włącznie. Obrzęk rozwinął się nagle po 3 i 4 cyklu chemioterapii. U obu pacjentów podczas leczenia obrzęk pozostawał identyczny i ustąpił u pacjenta, którego wycofano z terapii.

Źródło: AW-2

#### 5.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

W 2009 r. w **Prescrire** podano informację, że stosowanie pemetreksedu może mieć wpływ na powstawanie rumienia wielopostaciowego, zespołu Lyella i zespołu Stevens-Johnsona.

W 2010 r. poinformowano, że leki przeciwnowotworowe m.in.: pemetreksed, bewacyzumab, gemcytabina mają mniejsze działanie nefrotoksyczne.

Źródło: <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>

Zgodnie z informacjami z **bazy Lareb** po podaniu pemetreksedu odnotowano 2 przypadki trombocytopenii oraz pojedyncze przypadki: anemii, leukopenii; ostrego zawału serca, zawału serca; biegunki, perforacji jelitowych, niedokrwienia jelit; bólu w klatce piersiowej, obrzęku obwodowego; infekcji, posocznicy; obniżenia hemoglobiny; zmniejszenia spożycia pokarmów; bólu mięśni, zapalenia wielu stawów (*polyarthriti*s); raka oskrzeli; afazji, udaru mózgu, niewidzenia

połowicznego (*hemianopia*), niedowładu, neuropatii obwodowej; ostrej niewydolności nerek; czkawki; wysypki, uogólnionej wysypki; zakrzepicy tętniczej.

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

Według informacji z **MHRA** produkt leczniczy Alimta® wyłączono spod intensywnego nadzoru w sierpniu 2008 r.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con025779.pdf>

Na stronie MHRA w *Drug Analysis Print* obejmującym okres od 01.07.1963 r. do 29.03.2011 r., z tym że najwcześniejsze działanie zgłoszono w dniu 22.11.2004 r., odnotowano 94 raporty dotyczące 260 działań niepożądanych oraz 28 raportów dotyczących 28 śmiertelnych działań niepożądanych prawdopodobnie występujących po podaniu pemetreksedu. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane wg SOC zgłoszone przez medyków i pacjentów.

Tab. 21. Działania niepożądane zanotowane po podaniu pemetreksedu w okresie 22.11.2004-29.03.2011 r.

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

	<b>Śmiertelne (1):</b> wyniszczenie (1)
Zaburzenia mięśni i tkanki łącznej	<b>Wszystkie (10):</b> ból pleców (3), szczykościsk (2), ból kończyn (2), rabdomioliza (2), spadek możliwości poruszania się (1)
	<b>Śmiertelne (0):</b> -
nowotwory	<b>Wszystkie (10):</b> progresja złośliwego nowotworu (8), progresja nowotworu (1), międzybłoniak (1)
	<b>Śmiertelne (4):</b> progresja złośliwego nowotworu (3), międzybłoniak (1)
Zaburzenia układu nerwowego	<b>Wszystkie (11):</b> zawroty głowy (3), dyzartria (2), udar mózgu (1), zaburzenia świadomości (1), letarg (1), utrata przytomności (1), senność (1), ból głowy (1)
	<b>Śmiertelne (0):</b> -
Zaburzenia psychiczne	<b>Wszystkie (4):</b> agitacja (2), niepokój (1), splątanie (1)
	<b>Śmiertelne (0):</b> -
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<b>Wszystkie (9):</b> niewydolność nerek (3), ostra niewydolność nerek (2), bolesne oddawanie moczu (1), toksyczna nefropatia (1), neurogeniczna moczówka prosta (1), niewydolność nerek (1)
	<b>Śmiertelne (0):</b> -
Zaburzenia oddechowe	<b>Wszystkie (25):</b> zatorowość płucna (5), zapalenie płuc (4), duszność (4), krwioplucie (2), obrzęk płuc (2), niewydolność oddechowa (2), zachyłkowe zapalenie płuc (1), ból opłucnej (1), krwawienie z nosa (1), konsolidacja płuc (1), zapalenie gardła (1), odma (1)
	<b>Śmiertelne (7):</b> zapalenie płuc (3), zatorowość płucna (2), niewydolność oddechowa (2)
Choroby skóry	<b>Wszystkie (14):</b> wysypka (4), nadmierne pocenie się (2), rumieniowaty toczeń skóry (1), wysypka rumieniowata (1), świąd (1), wysypka ze świądem (1), plamica (1), wysypka uogólniona (1), wysypka plamisto-grudkowa (1), owrzodzenie skóry (1)
	<b>Śmiertelne (0):</b> -
Procedury chirurgiczne i medyczne	<b>Wszystkie (1):</b> hospitalizacja (1)
	<b>Śmiertelne (0):</b> -
Zaburzenia naczyniowe	<b>Wszystkie (11):</b> zakrzepica żył głębokich (2), zaczerwienienie (2), zator tętniczy (1), zakrzepica (1), niedokrwienie (1), zaczerwienienie (2), objaw Raynauda (1), okluzja żyły głównej górnej (1), nadciśnienie tętnicze (1), niedociśnienie (1)
	<b>Śmiertelne (0):</b> -

Źródło: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_1303895927799.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_1303895927799.pdf)

## 5.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy jest **ocena zasadności ekonomicznej** z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania **pemetreksedu (Alimta®)** w **porównaniu do placebo** (leczenia pozorowanego) **i/lub leczenia objawowego** (najlepsze leczenie wspomagające) w monoterapii jako leczenia podtrzymującego w warunkach polskich u pacjentów z NDRP 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.

Źródło: AW-3

### 5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tab. 22. Metodologia analizy ekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna
█ (Centrum HTA)	Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania PEM vs PLC i/lub BSC w monoterapii jako leczenia	Analiza efektywności klinicznej █	6 lat	Płatnik publiczny (NFZ)	Analiza kosztów-efektywności i analiza



	<p>podtrzymującego u pacjentów z NDRP 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, w warunkach polskich.</p>	<p>(Centrum HTA)</p>			<p>kosztów- użyteczności</p>
--	---	----------------------	--	--	----------------------------------

**Populację docelową** stanowili pacjenci z NDRP 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 I linii obejmowało jednoczesne stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu.

W ramach AE przedstawiono także wyniki dla **populacji ogólnej** „niezależnie od histologii” oraz **subpopulacji**: pacjentów z gruczolakorakiem lub z rakiem wielkokomórkowym oraz pacjentów z gruczolakorakiem.

Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego**. **Horyzont czasowy** ustalono na poziomie 6 lat od momentu rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Alimta® w grupie badanej (w przybliżeniu jest to maksymalny czas przeżycia pacjentów w rozważanym wskazaniu). Wykonano **analizę kosztów-efektywności** oraz **kosztów-użyteczności** dla stosowania pemetreksedu lub placebo obok leczenia objawowego w przedmiotowym wskazaniu.

Ponadto przeanalizowano dalsze losy pacjentów z analizowanej populacji, u których dojdzie do progresji choroby i którzy zostaną poddani II linii leczenia. Na tej podstawie zaprezentowano także wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pemetreksedu lub placebo obok leczenia objawowego u pacjentów poddanych terapii podtrzymującej oraz II linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Przyjęto założenie, że produkt leczniczy Alimta® będzie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, bądź finansowanie będzie kontynuowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o zaadaptowany przez firmę IMS Health UK do warunków polskich **model ekonomiczny Markowa**. Adaptacja polegała na uwzględnieniu w modelu polskich danych epidemiologicznych, demograficznych oraz dotyczących zużycia zasobów i kosztów.

Koszty substancji czynnych stosowanych w terapii podtrzymującej i II linii przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 5/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 lutego 2011 r. (katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów), z wyjątkiem gefitynibu, którego to cenę brutto określono na podstawie informacji z firmy AstraZeneca. Odsetki pacjentów poddanych chemioterapii II rzutu w zależności od histologii NDRP zaczerpnięto z publikacji Ciuleanu 2009. Na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z dziedziny onkologii z 3 ośrodków medycznych w Polsce oszacowano odsetek pacjentów otrzymujący różne warianty II linii leczenia (pemetreksed, docetaksel, erlotynib, gefitynib) i pemetreksed w terapii podtrzymującej oraz koszty BSC, koszty obserwacji i koszty działań niepożądanych. Czas podawania chemioterapii II rzutu oszacowano na podstawie publikacji Hanna et al. 2004 i Kim et al. 2008 (dla pemetreksedu i docetakselu), wyłącznie publikacji Kim et al. 2008 (dla gefitynibu; medianę czasu podawania – 4,4 miesięczne cykle przeliczono na 6,3 cykle 21-dniowe) oraz opinii eksperta (dla erlotynibu; 3 cykle 30-dniowe przeliczono na 4,3 cykle 21-dniowe). Średnią powierzchnię ciała pacjenta z analizowanej populacji przyjęto na poziomie 1,8 m<sup>2</sup>



na podstawie europejskiego badania obserwacyjnego ACTION (196 pacjentów z Wielkiej Brytanii poddanych leczeniu podtrzymującemu NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) oraz konsultacji z polskimi ekspertami klinicznymi z dziedziny onkologii, którzy uczestniczyli w badaniu ankietowym. Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych zaczerpnięto z publikacji Nefees 2006<sup>9</sup>.

Przeprowadzono **dyskontowanie** na poziomie 5% w stosunku rocznym dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące **efekty kliniczne**: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, tj.: neutropenia, nudności i wymioty, zmęczenie, anemia).

Wzięto pod uwagę następujące **koszty bezpośrednie medyczne**: koszty pemetreksedu stosowanego w terapii podtrzymującej, koszty najlepszego leczenia objawowego (BSC) i koszty obserwacji („*watch and wait*”), koszty pemetreksedu, docetakselu, erlotynibu i gefitynibu podawanych w II linii leczenia, koszty podawania terapii podtrzymującej, koszty podawania leczenia II linii, koszty działań niepożądanych występujących w wyniku leczenia podtrzymującego i koszty opieki paliatywnej w stanie terminalnym.

Tab. 23. Stany chorobowe uwzględnione w modelu Markowa.

Stany w modelu	Charakterystyka stanu
„terapia, bez progresji”	Stan początkowy, pacjenci generują koszty substancji czynnych i ich podawania w chemioterapii podtrzymującej, koszty powikłań występujących w wyniku leczenia podtrzymującego oraz koszty BSC/koszty obserwacji i odczuwają zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia w wyniku wystąpienia możliwych działań niepożądanych terapii podtrzymującej
„po terapii, bez progresji”	pacjenci generują koszty BSC/koszty obserwacji
„progresja”	pacjenci generują koszty BSC/koszty obserwacji oraz jednorazowo (w cyklu, w którym doszło do progresji) koszty II linii leczenia (obejmujące koszty substancji czynnych i ich podawania, ale bez kosztów powikłań i BSC). Pacjenci w czasie ostatnich 3 miesięcy po progresji, a przed zgonem generują koszty opieki paliatywnej w stanie terminalnym.
„zgon”	stan absorbujący, w którym pacjenci nie generują żadnych kosztów

W modelu ekonomicznym przyjęto, że koszty BSC generowane są przez pacjentów z grupy badanej (przyjmującej pemetreksed w terapii podtrzymującej), a koszty obserwacji („*watch and wait*”) – przez pacjentów z grupy kontrolnej (placebo i/lub BSC w terapii podtrzymującej).

#### Założenia modelu:

- okres życia pacjentów przedstawiono jako serię cykli o długości 3 tygodni (21 dni),
- założono wykorzystanie substancji czynnych na bazie zużycia pełnych fiolek leków (zakładając straty) i nie dopuszczano możliwości redukcji dawek czy opóźnień w przyjmowaniu leków,
- ekstrapolowano prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji oraz prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia dla chorych, których utracono z obserwacji (ang. *censored*) za pomocą odpowiednich funkcji opartych na rozkładzie Weibulla,
- uwzględniono działania niepożądane o 3 lub 4 stopniu toksyczności, które występowały u więcej niż 2% pacjentów z grupy badanej (neutropenia, anemia i zmęczenie), ponadto włączono nudności, których ryzyko wynosiło 2,6% wg badania Hanna et al. 2004 (PEM

<sup>9</sup> Jako źródło w AE podano: 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, pełnotekstowa publikacja Nefees 2008 jest dostępna bezpłatnie w bazie BioMed Central.

w ramach II linii leczenia), a wymioty włączono jako powikłanie towarzyszące często nudnościom,

- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było stałe we wszystkich cyklach analizy.

Przeprowadzono **analizę wrażliwości** dla niepewnych parametrów, tj.: stopa dyskontowa, przeżycie dla pemetreksedu, koszt pemetreksedu (-40%), koszt obserwacji, koszt podania chemioterapii, koszt BSC, działania niepożądane nie wpływają na użyteczności, użyteczność: w stanie „bez progresji”, w stanie „progresja” oraz w stanie terminalnej progresji, koszty BSC i obserwacji, przeżycie bez progresji oraz przeżycie całkowite w terapii podtrzymującej, powierzchnia ciała pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości rozpatrywano **scenariusz pesymistyczny** (wartości minimalne wszystkich ww. parametrów) oraz **optymistyczny** (wartości maksymalne wszystkich ww. parametrów).

Przeprowadzono również **probabilistyczną analizę wrażliwości**, w ramach której dokonano 500 iteracji, aby sprawdzić reakcje wyników analizy na zmiany parametrów oraz sporządzić krzywe akceptowalności kosztowej-użyteczności.

Źródło: AW-3

### 5.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak mieć na uwadze, że (zdania w cudzysłowie zaczerpnięto z AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny):

- 1) Nie uzasadniono przyczyny włączenia do AE pemetreksedu, docetakselu, erlotynibu i gefitynibu jako substancji stosowanych w II rzucie terapii NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Nie podano również przyczyny nie włączenia do rozważania w niniejszej analizie schematów tj.: winorelbina, gemcytabina, cisplatyna+pemetreksed i karboplatyna+paklitaksel pomimo, że podano je w wynikach badania kwestionariuszowego jako terapie stosowane w II linii leczenia NDRP (stadium IIIB lub IV) razem z ww. substancjami, które włączono do niniejszej AE. W publikacji Ciuleanu 2009 wymieniono niewłączone do AE substancje jako stosowane w II linii leczenia.
- 2) W modelu ekonomicznym przyjęto, że koszty BSC generowane są przez pacjentów z grupy badanej (przyjmującej pemetreksed w terapii podtrzymującej), a koszty obserwacji („*watch and wait*”) – przez pacjentów z grupy kontrolnej (placebo i/lub BSC w terapii podtrzymującej). Należy mieć na uwadze, że w publikacji Ciuleanu 2009 porównywano pemetreksed stosowany z BSC do placebo stosowanego z BSC. *Evidence Review Group* podała, że w brytyjskim modelu ekonomicznym koszty BSC wliczano zarówno do kosztów generowanych przez pacjentów otrzymujących pemetreksed, jak i placebo.
- 3) W modelu założono, że terapii II rzutu zostanie poddanych 56% pacjentów przyjmujących pemetreksed w trakcie leczenia podtrzymującego oraz 71% pacjentów otrzymujących placebo (leczenie pozorowane) i/lub leczenie objawowe (na podstawie Ciuleanu 2009). Jednak w niniejszej publikacji nie odnaleziono ww. danych liczbowych, natomiast zanotowano, że 51% pacjentów z grupy pemetreksedu i 67% z grupy placebo poddano dalszym chemioterapiom.
- 4) Uwzględniono działania niepożądane o  $\frac{3}{4}$  stopniu toksyczności, których ryzyko wystąpienia plasowało się powyżej 2% wg publikacji Ciuleanu 2009 (z wyjątkiem nudności i wymiotów – patrz pkt. 6.2.1. Założenia modelu). Autorzy AE założyli, że „działania niepożądane

charakteryzujące się ryzykiem wystąpienia poniżej 2% nie będą miały istotnego wpływu na wyniki analizy.”.

- 5) Autorzy AE założyli, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (przyjęte na podstawie publikacji Ciuleanu 2009) będzie „stałe we wszystkich cyklach analizy”. Wg nich „to założenie działa na niekorzyść pemetreksedu, gdyż powikłania ujęte w opracowaniu są spowodowane jego stosowaniem w terapii podtrzymującej i są częstsze w grupie badanej.”.
- 6) Użyteczności zaczerpnięto z publikacji Neefes 2006 dotyczącej pacjentów z przerzutowym NSCLC, którzy przyjmowali II linię chemioterapii, „z wyjątkiem użyteczności stanu pacjenta z towarzyszącą anemią” (brak w ww. publikacji, oceniono ją jako powikłanie o podobnej uciążliwości jak zmęczenie, dlatego przypisano jej użyteczność na takim samym poziomie), użyteczności w stanie „progresja” (przyjęto „na poziomie użyteczności w chorobie stabilnej z objawami zmęczenia”, ponieważ eksperci kliniczni uznali, „że pacjenci w stanie „progresja” będą w na tyle dobrym stanie zdrowia, aby przyjmować terapię II rzutu”) oraz użyteczności w stanie „brak progresji” (przyjęto „na poziomie ważonej średniej użyteczności w chorobie stabilnej i chorobie odpowiadającej na leczenie (...), gdyż pacjent rozpoczynając terapię podtrzymującą znajduje się” albo w jednym albo w drugim stanie). Należy mieć na uwadze, że ww. badanie nie zaprojektowano do określenia jakości życia pacjentów stosujących terapię podtrzymującą.
- 7) Ekstrapolowano OS i PFS tej części populacji, którą utracono z obserwacji (ang. *censored*). W tym celu posłużono się funkcjami opartymi na rozkładzie Weibull’a, które „zapewniają najlepsze dopasowanie do danych rzeczywistych (lepsze niż funkcje oparte na rozkładzie wykładniczym oraz na rozkładzie log-normalnym)”. Jednak należy mieć na uwadze, że „z uwagi na swoje założenie o stałym ryzyku względnym funkcje te nie doszacowują wyników w początkowym etapie ekstrapolacji i przeszacowują je w końcowym” etapie.
- 8) Wartość powierzchni ciała przyjęto „na poziomie badania pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, z Wielkiej Brytanii” (nie podano odwołania do źródła). Wg autorów AE „powierzchnia ciała (...) pacjenta w warunkach polskich nie powinna się różnić istotnie od tej u pacjenta brytyjskiego”. Polscy eksperci kliniczni potwierdzili niniejszą wartość w badaniu ankietowym.
- 9) W AE (str. 25) napisano, że „wraz z pemetreksedem podawane są dodatkowo: deksametazon, kwas folinowy, witamina B<sub>12</sub>, anty-emetyki.”. Natomiast w wynikach z badania kwestionariuszowego (aneks AE) podano, że wraz z pemetreksedem stosowano dodatkowo deksametazon, kwas foliowy, witaminę B<sub>12</sub> i paracetamol.
- 10) W przeprowadzonej analizie kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności najkorzystniejsze wskaźniki inkrementalne oszacowano dla populacji pacjentów z NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa (typ NDRP: gruczolakorak, wielkokomórkowy,...). Uwagę zwracają współczynniki oszacowane dla subpopulacji pacjentów z „gruczolakorakiem lub histologii wielkokomórkowej” i „gruczolakorakiem”. Wartości ICER i ICUR dla pierwszej z wymienionych grup osiągają korzystniejszy poziom niż w grupie pacjentów tylko z gruczolakorakiem. Analiza efektywności klinicznej wykazała bowiem, że pacjenci z gruczolakorakiem osiągają istotnie statystyczną korzyść. Natomiast znamienności statystycznej nie wykazano w grupie pacjentów z rakiem wielkokomórkowym. Dołączenie zatem pacjentów z wielkokomórkowym typem nowotworu do grupy pacjentów z gruczolakorakiem powinno spowodować zwiększenie wartości wskaźników ICER i ICUR. Takiej zależności nie zaobserwowano.

Źródło: AW-6, AW-29, <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2171.pdf>

### 5.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 5.2.3.1. Informacje z raportu

Poniżej przedstawiono **wyniki modelowania efektów klinicznych oraz wyniki analizy kosztów**, w przeliczeniu na 1 pacjenta, w horyzoncie 6 lat, dla stosowania pemetreksedu w terapii podtrzymującej zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) NDRP o **histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa**, w warunkach polskich w porównaniu do placebo (leczenia pozorowanego) i/lub leczenia objawowego.

Tab. 24. Wyniki analizy klinicznej i analizy kosztów dla stosowania PEM vs PLC i/lub BSC w terapii podtrzymującej pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [wg tab. 33 i 35 AE otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego].

Parametr	Pemetreksed	Placebo i/lub leczenie objawowe	Inkrementalne wyniki kliniczne/koszty
Zyskane lata życia	████	████	████
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu	████	████	████
Koszty terapii podtrzymującej [PLN]	████	████	████
Koszty terapii II rzutu [PLN]	████	████	████
Koszt łączny	████	████	████

Zastosowanie pemetreksedu zamiast placebo i/lub leczenia objawowego w przedmiotowym wskazaniu, wiąże się z uzyskaniem dodatkowo █████ lat życia oraz █████ lat życia w pełnym zdrowiu, dodatkowymi kosztami z punktu widzenia płatnika publicznego w wysokości █████ odnośnie kosztów terapii podtrzymującej oraz oszczędnościami z punktu widzenia płatnika publicznego w wysokości █████, jeśli chodzi o koszty terapii II rzutu, w horyzoncie 6 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Poniżej zamieszczono wyniki analizy efektów klinicznych i analizy kosztów dla **subpopulacji pacjentów o różnej histologii** zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) NDRP.

Tab. 25. Wyniki analizy klinicznej i analizy kosztów dla stosowania PEM vs PLC i/lub BSC w terapii podtrzymującej pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP oraz subpopulacji pacjentów o różnej histologii ww. nowotworu w terapii podtrzymującej oraz terapii II linii [wg tab. 37 AE otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego].

	Subpopulacja pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP			
	Histologia inna niż płaskonabłonkowa	Niezależnie od histologii (wszyscy)	Gruczolakorak lub rak wielkokomórkowy	Gruczolakorak
Inkrementalne wyniki kliniczne (LYG)	████	████	████	████
Inkrementalne wyniki kliniczne (QALY)	████	████	████	████
Inkrementalne koszty (tylko terapii podtrzymującej) [PLN]	████	████	████	████
Inkrementalne koszty (terapii podtrzymującej i II rzutu) [PLN]	████	████	████	████

Zastosowanie pemetreksedu zamiast placebo (leczenia pozorowanego) i/lub leczenia objawowego w terapii podtrzymującej w subpopulacjach zaawansowanego/przerzutowego NDRP:

- **niezależnie od jego histologii** wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo █████ lat życia oraz █████ lat życia w pełnym zdrowiu oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia płatnika publicznego (koszty terapii podtrzymującej + terapii II rzutu) w wysokości: █████;

- o **histologii innej niż płaskonabłonkowa – z gruczolakorakiem lub rakiem wielkokomórkowym**, wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo [REDACTED] lat życia oraz [REDACTED] lat życia w pełnym zdrowiu oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia płatnika publicznego (koszty terapii podtrzymującej + terapii II rzutu) w wysokości [REDACTED];
- o **histologii innej niż płaskonabłonkowa – z gruczolakorakiem**, wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo [REDACTED] lat życia i [REDACTED] lat życia w pełnym zdrowiu oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia płatnika publicznego [REDACTED];

w horyzoncie 6 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Poniżej przedstawiono **wyniki analizy kosztów-efektywności** oraz **kosztów-użyteczności** dla stosowania pemetreksedu vs placebo w **terapii podtrzymującej** oraz **terapii podtrzymującej i II rzutu** zaawansowanego/przerzutowego NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, a także terapii podtrzymującej i II rzutu dla subpopulacji pacjentów, tj.: „niezależnie od histologii” (wszyscy pacjenci), „gruczolakorak lub histologia wielkokomórkowa” oraz „gruczolakorak”.

Tab. 26. Wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla stosowania PEM vs PLC i/lub BSC w terapii podtrzymującej zaawansowanego NDRP [wg tab. 38 AE otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego].

Parametr	Tylko terapia podtrzymująca	Terapia podtrzymująca i II rzutu			
	Histologia inna niż płaskonabłonkowa	Histologia inna niż płaskonabłonkowa	Niezależnie od histologii (wszyscy)	Gruczolakorak lub rak wielkokomórkowy	Gruczolakorak
ICER [LYG/PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [QALY/PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przeprowadzonej analizie kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności wykazano, że stosowanie pemetreksedu w **terapii podtrzymującej i II rzutu** zaawansowanego/przerzutowego NDRP o **histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa** wiąże się z kosztem [REDACTED] za zyskany rok życia i [REDACTED] za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie 6 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Poniżej zaprezentowano **wyniki analizy wrażliwości** dla parametrów, które miały największy wpływ na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej.

Tab. 27. Wyniki jedno- i wielokierunkowej analizy wrażliwości dla zakresu niepewnych parametrów, które w największym stopniu wpływały na wyniki analizy podstawowej [wg tab. 39 AE otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego].

Parametr	Wartość	ICER (PEM vs PLC i/lub BSC) [LYG/PLN]		ICUR (PEM vs PLC i/lub BSC) [QALY/PLN]	
Wartość z analizy podstawowej	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopa dyskontowa	5% koszty, 0% efekty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pemetreksedu (-40%)	60%/100%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Użyteczność w stanie „bez progresji”	0,616/0,703	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Użyteczność w stanie „progresja”	0,470/0,638	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Przeżycie bez progresji w terapii podtrzymującej	Dolna/górna granica 95 % CI mediany przeżycia bez progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Przeżycie całkowite w	Dolna/górna granica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



terapii podtrzymującej	95 % CI mediany przeżycia całkowitego				
Powierzchnia ciała	1,6 m <sup>2</sup> /2 m <sup>2</sup>	██████	██████	██████	██████
Wszystkie analizowane parametry (wielokierunkowa analiza wrażliwości)	wartości minimalne/maksymalne analizowanych parametrów	██████	██████	██████	██████

Pogrubioną czcionką zaznaczono ICERy i ICURy, które osiągnęły wartości znacząco różniące się od tych otrzymanych w analizie podstawowej (opisano poniżej).

Współczynniki **ICER** i **ICUR** osiągnęły **najwyższe wartości** w przypadku zmiany: **mediany przeżycia całkowitego** (██████), **wartości powierzchni ciała** (██████) i **mediany przeżycia bez progresji** (██████). Niniejsze współczynniki osiągnęły **najniższe wartości** w przypadku zmiany parametrów, tj.: **koszt pemetreksedu** (██████), **powierzchnia ciała** (██████) oraz **stopa dyskontowa – 5% koszty i 0% efekty** (dla ██████) i **przeżycie bez progresji** (dla ██████).

Ponadto spore zmiany wartości ICUR zaobserwowano przy zmieniającej się niższej użyteczności w stanie „progresja” oraz stanie „bez progresji”. Pozostałe testowane w analizie wrażliwości zakresy parametrów niepewnych nie powodowały znacznych zmian w wynikach analizy podstawowej.

Wyniki **analizy probabilistycznej** wykazały, że **ICUR** mieści się w przedziale ██████

Źródło: AW-3

### 5.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Odnaleziono badanie ekonomiczne Klein 2010, które miało na celu oszacowanie **kosztowej efektywności terapii podtrzymującej pemetreksedem podawanym z BSC w porównaniu z obserwacją stosowaną z BSC** u pacjentów z zaawansowanym NDRP, w szczególności o histologii niepłaskonabłonkowej, u których nie wystąpiła progresja po zakończeniu I linii leczenia opartej na pochodnych platyny (co najmniej 4 cykle). Ponadto przeprowadzono analizę efektywności-kosztów także dla porównania: pemetreksed vs erlotynib oraz pemetreksed vs bewacyzumab. Przyjęto **3-letnią perspektywę płatnika w USA**.

Tab. 28. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównań uwzględnionych w badaniu Klein 2010.

Populacja NDRP	Porównywane interwencje	Inkrementalne koszty	Inkrementalne LYG	ICER [LYG/\$]
Niepłaskonabłonkowa	PEM vs obserwacja	31,944	0,2610	122,371
	PEM vs ERL*	24,474	0,1629	150,260
	BEW vs PEM*	9187	-0,0480	dominuje
Niepłaskonabłonkowa i płaskonabłonkowa	PEM vs obserwacja	28,253	0,1374	205,597
	PEM vs ERL*	18,142	0,0581	312,341

\*Do wyników analizy uwzględniającej niniejsze porównania należy podchodzić z ostrożnością, ponieważ efekty kliniczne nie pochodzą z badań typu head-to-head.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości (PEM vs obserwacja) wykazano m.in., że ograniczenie liczby cykli do 4 w terapii podtrzymującej zmniejsza koszty pemetreksedu i ICER=86,610 LYG/\$.

Źródło: AW-30



### 5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet była **ocena 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 podtrzymującej zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w warunkach polskich w porównaniu do sytuacji istniejącej, w której niniejsza substancja czynna jest finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Źródło: AW-4

#### 5.3.1. Metodologia oceny

**Populację docelową** niniejszej analizy stanowią pacjenci z NDRP 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 I rzutu powinno obejmować jednoczesne stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu. Tak zdefiniowana populacja jest zgodna ze wskazaniami do stosowania pemetreksedu.

**Horyzont czasowy** niniejszej analizy obejmował okres **3 lat** od podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Alimta® ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe NFZ z tytułu finansowania terapii stosowanych w leczeniu podtrzymującym NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w przypadku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (**scenariusz istniejący**) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w ramach TPZ NFZ (**nowy scenariusz**).

Scenariusz istniejący obejmuje stosowanie pemetreksedu lub leczenia objawowego i obserwacji („*watch and wait*”) u pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. Zarówno w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym założono, że taki sam odsetek osób, czyli 100%, będzie kwalifikować się do leczenia podtrzymującego.

Założono również, że część pacjentów przyjmujących pemetreksed w trakcie leczenia podtrzymującego oraz pacjentów, u których zastosowano leczenie objawowe i obserwację („*watch and wait*”) będzie poddanych terapii II rzutu. W ramach II linii leczenia przyjęto stosowanie docetakselu, erlotynibu, gefitynibu lub pemetreksedu (PEM tylko u pacjentów poddanych wcześniej obserwacji („*watch and wait*”).

Odsetek pacjentów, którzy po terapii I rzutu zostaną poddani terapii podtrzymującej oszacowano na podstawie wyników badania *NSCLC Share Tracking EMS*, przeprowadzonego w 2009 r. przez GFK i Eli Lilly w 9 krajach europejskich (Austria, Belgia, Czechy, Holandia, Polska, Słowacja, Szwecja, Szwajcaria i Norwegia), tj. 9%. Wynik ten jest nieco niższy w porównaniu do pozostałych krajów o zbliżonym poziomie opieki onkologicznej do Polski (Słowacja – 23%, Czechy – 12%, Szwajcaria – 18%, Austria i Holandia – 10%), dlatego założono jego 3% wzrost rocznie.

Tab. 29. Wielkość populacji rozpoczynającej leczenie podtrzymujące NDRP (stadium IIIB lub IV) o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w kolejnych latach analizy [wg tab. 6. BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie podtrzymujące NSCLC	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant minimalny	■	■	■
Wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■

Analiza wpływu na budżet została wykonana w oparciu o zaadaptowany przez firmę IMS Health do warunków polskich model ekonomiczny oraz wyniki AEK [REDACTED] (Centrum HTA).

Wzięto pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz które tworzą grupę **kosztów bezpośrednich medycznych**, tj.:

- koszty pemetreksedu stosowanego w terapii podtrzymującej,
- koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) i koszty obserwacji („*watch and wait*”),
- koszty pemetreksedu, docetakselu, erlotynibu i gefitynibu podawanych w terapii II rzutu,
- koszty podawania terapii podtrzymującej,
- koszty podawania terapii II rzutu,
- koszty działań niepożądanych w wyniku leczenia podtrzymującego,
- koszty opieki paliatywnej w stanie terminalnym.

Dane kosztowe zebrano w marcu 2010 r. oraz zaktualizowano w marcu 2011 r. **Koszt 1 mg pemetreksedu to 11,594 PLN** – wyliczono na podstawie wyceny punktowej tej substancji w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz kosztu 1 punktu substancji w chemioterapii nowotworów i terapeutycznych programach zdrowotnych (1,1594 pkt./mg\*10 PLN/mg).

Przeprowadzono **analizę wrażliwości**, aby zweryfikować stabilność wnioskowania w analizie podstawowej. Przyjęto najbardziej prawdopodobny zakres zmienności dla niepewnych parametrów.

Tab. 30. Parametry i ich wartości uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości i analizie scenariuszy skrajnych (minimalnym i maksymalnym) [wg tab. 32. BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Parametr	Dolna granica przedziału niepewności (scenariusz minimalny)	Górna granica przedziału niepewności (scenariusz maksymalny)
Liczebność populacji chorych na raka płuca	■ (95%*21 000)	■ (105%*21 000)
Roczny wzrost zachorowalności na NDRP w Polsce	-0,3%	4%
Odsetek przypadków NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuca	75%	85%
Odsetek przypadków NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa	65%	75%
Odsetek przypadków zaawansowanego/przerzutowego (stadium III/IV) NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa	50%	60%
Odsetek przypadków zaawansowanego/przerzutowego (stadium III/IV) NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa poddanych terapii I rzutu	65%	75%
Odsetek przypadków poddanych terapii podtrzymującej po zakończonej sukcesem terapii I rzutu	7,2% (80%*9%)	10,8% (120%*9%)

Odsetek pacjentów otrzymujących PEM w terapii podtrzymującej (scenariusz istniejący)	80% (80%*100%)	80% (80%*100%)
Odsetek pacjentów otrzymujących PEM w terapii podtrzymującej (scenariusz nowy)	60% (60%*100%)	100% (100%)
Koszty podawania p.o. chemioterapii (na 1 cykl)	81,6 PLN (80%*102 PLN)	122,4 PLN (120%*102 PLN)
Koszty podawania i.v. chemioterapii (na 1 cykl)	367,2 PLN (80%*459 PLN)	550,8 PLN (120%*459 PLN)
Koszty BSC (na 1 cykl)	68,88 PLN (80%*86,10 PLN)	103,32 PLN (120%*86,10 PLN)
Koszty obserwacji ("watch and wait") (na 1 cykl)	77,37 PLN (80%*96,71 PLN)	116,05 PLN (120%*96,71 PLN)
Koszty opieki paliatywnej w stanie terminalnym (na 1 cykl)	109,20 PLN (80%*136,50 PLN)	163,80 PLN (120%*136,50 PLN)
Koszty działań niepożądanych terapii podtrzymującej (na 1 cykl)	Neutropenia 108,8 PLN (80%*136 PLN) Nudności i wymioty 81,6 PLN (80%*102 PLN) Zmęczenie 95,2 PLN (80%*95,20 PLN) Anemia 462,40 PLN (80%*578 PLN)	Neutropenia 163,2 PLN (120%*136 PLN) Nudności i wymioty 122,4 PLN (120%*102 PLN) Zmęczenie 142,8 PLN (120%*95,20 PLN) Anemia 693,60 PLN (120%*578 PLN)
Koszty terapii II rzutu (na 1 cykl)	Pacjenci leczeni PEM w ramach terapii podtrzymującej: ██████████ Pacjenci objęci BSC i obserwacją w ramach terapii podtrzymującej: 24 757,85 PLN (80%*30 947,31 PLN)	Pacjenci leczeni PEM w ramach terapii podtrzymującej: ██████████ Pacjenci objęci BSC i obserwacją w ramach terapii podtrzymującej: 37 136,77 PLN (120%*30 947,31 PLN)
Powierzchnia ciała pacjenta	1,7 m <sup>2</sup>	1,9 m <sup>2</sup>

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PEM – pemetreksed, BSC – leczenie objawowe.

W ramach **dwukierunkowej analizy wrażliwości** testowano wpływ odsetka pacjentów otrzymujących pemetreksed w terapii podtrzymującej w scenariuszu istniejącym i nowym na zmianę wyników scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

W ramach **scenariusza maksymalnego i minimalnego** założono, że ww. parametry będą przyjmować odpowiednio poziom dolnej i górnej granicy przedziału niepewności.

Tab. 31. Struktura terapii podtrzymującej w scenariuszach istniejącym i nowym (scenariusz najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny [wg tab. 1 i 2 BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny]).

Schemat/substancja czynna	Scenariusz najbardziej prawdopodobny		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	istniejący	nowy	istniejący	nowy	istniejący	nowy
Pemetreksed	████	████	████	████	████	████
BSC i/lub obserwacja („watch and wait”)	██	██	██	██	██	██

W ramach **analizy wrażliwości** testowano wariant bez terapii II rzutu oraz rozważono **wariant dodatkowy**, który zakładał w scenariuszu istniejącym finansowanie pemetreksedu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, a w scenariuszu nowym – brak finansowania niniejszej substancji czynnej ze środków publicznych.

Źródło: AW-4

### 5.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na budżet jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak mieć na uwadze, że:

- 1) W niniejszej analizie napisano, że „pemetreksed jest jedynym dostępnym preparatem zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu oraz stosowanym obecnie w praktyce klinicznej w Polsce” na podstawie analizy problemu decyzyjnego, w której przy niniejszym zapisie umieszczono datę – grudzień 2010 r. oraz informację, że „zastosowanie innych leków cytostatycznych bądź terapii molekularnych pozostaje na razie w sferze badań klinicznych lub jest w trakcie rejestracji.”. Natomiast zgodnie z informacjami podanymi na stronie internetowej EMA produkt leczniczy Tarceva® (erlotynib) od 27.04.2010 r. jest zarejestrowany w monoterapii podtrzymującego leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym NDRP ze stabilną chorobą po 4 cyklach standardowej chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny.
- 2) Odsetek pacjentów, którzy po terapii I rzutu zostaną poddani terapii podtrzymującej oszacowano na podstawie wyników badania *NSCLC Share Tracking EMS* przeprowadzonego w lutym 2009 r. przez GFK i Eli Lilly oraz dotyczącego schematów używanych w niniejszym wskazaniu w krajach europejskich w I i II rzucie chemioterapii oraz w terapii podtrzymującej. W związku z brakiem dostępu do wyników oraz założeń ww. badania, nie można było przeprowadzić ich weryfikacji.
- 3) Wydaje się, iż założenie przez autorów BIA w scenariuszu aktualnym i nowym 100% finansowania pemetreksedu oraz 0% stosowania leczenia objawowego i/lub obserwacji („*watch and wait*”) w analizowanym wskazaniu nie jest zgodne z aktualnym stanem w Polsce, ze względu na obecność na polskim rynku produktu leczniczego Tarceva® oraz w sytuacji, gdy polskie zalecenia kliniczne podają, że leczenie podtrzymujące nie może być traktowane jako rutynowe. Odsetek pacjentów otrzymujących pemetreksed w terapii podtrzymującej testowano w analizie wrażliwości, jednak nie wiadomo na jakiej podstawie przyjęto strukturę stosowanego leczenia w przedmiotowym wskazaniu w scenariuszu minimalnym i maksymalnym niniejszej analizy. Nie uwzględniono także możliwości wprowadzenia na rynek nowych leków w analizowanym wskazaniu.
- 4) Nie wiadomo na jakiej podstawie w analizie wrażliwości przyjęto wartości powierzchni ciała pacjenta (1,7/1,9 m<sup>2</sup>), które różniły się od tych testowanych w analizie ekonomicznej (1,6/2 m<sup>2</sup>).

Źródło: AW-6, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000618/WC500033993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000618/WC500033993.pdf)

### 5.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

#### 5.3.3.1. Informacje z raportu

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet scenariusza najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego, w tym: całkowite nakłady NFZ z tytułu realizacji scenariusza istniejącego (finansowanie pemetreksedu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii) oraz scenariusza nowego w 3 kolejnych latach od podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Alimta® w ramach TPZ NFZ, w analizowanym wskazaniu w Polsce.

Tab. 32. Wyniki analizy wpływu na budżet zakładającej scenariusz najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny [wg tab. 36, 39 i 43 BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Nakłady płatnika publicznego	Scenariusz istniejący (katalog chemioterapii)	Całkowite koszty [PLN]			Koszt inkrementalny [PLN]
		Scenariusz nowy (program terapeutyczny)			
<b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b>					
1 rok					
2 rok					
3 rok					
<b>Scenariusz minimalny</b>					
1 rok					
2 rok					
3 rok					
<b>Scenariusz maksymalny</b>					
1 rok					
2 rok					
3 rok					

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że realizacja scenariusza nowego (finansowanie pemetreksedu w przedmiotowym wskazaniu w ramach TPZ) zamiast scenariusza istniejącego (kontynuacji finansowania pemetreksedu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii):

- w **scenariuszu najbardziej prawdopodobnym** wymaga takich samych nakładów finansowych z punktu widzenia NFZ i wiąże się z kosztem inkrementalnym z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym [redacted] w 3 kolejnych latach;
- w **scenariuszu minimalnym** wymaga mniejszych nakładów finansowych z punktu widzenia NFZ i wiąże się z oszczędnościami wynoszącymi: [redacted] w 1 roku, [redacted] w 2 roku oraz [redacted] w 3 roku analizy;
- w **scenariuszu maksymalnym** wymaga większych nakładów finansowych z punktu widzenia NFZ i wiąże się z dodatkowymi kosztami wynoszącymi: [redacted] w 1 roku, [redacted] w 2 roku oraz [redacted] w 3 roku analizy.

Tab. 33. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości [wg tab. 47 i 48 BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Testowany parametr	Dolna granica przedziału niepewności	Koszt inkrementalny - scenariusz nowy (dolna granica przedziału niepewności parametrów) [PLN]			Górna granica przedziału niepewności	Koszt inkrementalny - scenariusz nowy (górną granicą przedziału niepewności parametrów) [PLN]		
		1 rok	2 rok	3 rok		1 rok	2 rok	3 rok
<b>Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości</b>								
Odsetek pacjentów otrzymujących PEM w TP (scenariusz istniejący)	80%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	80%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów otrzymujących PEM w TP (scenariusz nowy)	60%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	100%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości</b>								
Odsetek pacjentów otrzymujących PEM w TP (scenariusz istniejący vs nowy)	5% vs 5%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0% vs 100%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	30% vs 20%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	30% vs 80%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	30% vs 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	30% vs 100%	[redacted]	[redacted]	[redacted]

PEM- pemetreksed, TP – terapia podtrzymująca.



W wyniku przeprowadzonej **jednokierunkowej analizy wrażliwości** wykazano, że wpływ na wyniki analizy podstawowej miała **zmiana odsetka pacjentów otrzymujących pemetreksed w terapii podtrzymującej w scenariuszu istniejącym** (związana z kosztami w wysokości [redacted] w 1 roku, [redacted] w 2 roku i [redacted] w 3 roku) **oraz w scenariuszu nowym** (związana z oszczędnościami w wysokości [redacted] w 1 roku, [redacted] w 2 roku i [redacted] w 3 roku). **Dwukierunkowa analiza wrażliwości** wykazała, że wpływ na wyniki analizy podstawowej miał również **odsetek pacjentów otrzymujących pemetreksed w terapii podtrzymującej, ale tylko w przypadkach, gdy różnił się on pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym**. Przykładowo zakładając, że w ramach TPZ NFZ (lub katalogu chemioterapii) jest leczonych 100% chorych w kolejnych 3 latach obserwacji, to w porównaniu z brakiem finansowania leczenia podtrzymującego pemetreksedem uzyskamy dodatkowe nakłady finansowe NFZ wynoszące: [redacted] oraz [redacted] w kolejnych 3 latach.

Tab. 34. Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej wariant bez terapii II rzutu oraz wariant dodatkowy [wg tab. 49 i 52 BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Nakłady płatnika publicznego	Scenariusz istniejący (katalog chemioterapii)	Scenariusz nowy (program terapeutyczny)	Koszt inkrementalny [PLN]
	Całkowite koszty [PLN]		
<b>Wariant bez terapii II rzutu</b>			
1 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant dodatkowy</b>			
1 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przeprowadzona **analiza wrażliwości** wykazała, że realizacja scenariusza nowego (finansowanie pemetreksedu w terapii podtrzymującej w przedmiotowym wskazaniu w ramach TPZ bez stosowania terapii II rzutu) zamiast scenariusza istniejącego wiąże się z kosztem inkrementalnym z perspektywy NFZ wynoszącym: [redacted] w kolejnych 3 latach analizy (**wariant bez terapii II rzutu**). Natomiast realizacja scenariusza nowego (brak finansowania pemetreksedu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii) zamiast scenariusza istniejącego wiąże się z **oszczędnościami** z punktu widzenia NFZ wynoszącymi: [redacted] w 1 roku, [redacted] w 2 roku oraz [redacted] w 3 roku analizy (**wariant dodatkowy**).

Źródło: AW-4

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

Cytaty z BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny:

„Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ:

- utrzyma dostępność analizowanej interwencji dla pacjentów poddanych terapii podtrzymującej NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa”;
- „jest tylko zmianą obecnego narzędzia finansowania preparatu ze środków publicznych (Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii), dlatego też nie wpłynie na wyniki zdrowotne poprzez dodatkowe zyskane lata życia oraz zyskane lata życia w pełnym zdrowiu”;



- „nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony NFZ 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.)”;
- „nie będzie wymagała dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego” o czym świadczą wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet;
- „nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, jedynie stwarza konieczność dokonania zmian w przepisach poprzez stworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego dla analizowanego wskazania. Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka”.

Stosowanie pemetreksedu w przedmiotowym wskazaniu „nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) w przypadku podawania niniejszej substancji czynnej, 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®.”

„Pozytywna decyzja odnośnie kontynuacji finansowania produktu leczniczego Alimta® ze środków publicznych nie powinna wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia” oraz „nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię.”.

„Oceniana technologia spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w najnowszej Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach:

- wpływa na poprawę zdrowia obywateli poprzez dodatkowe zyskane lata życia oraz zyskane lata życia w pełnym zdrowiu,
- cechuje ją wyższa skuteczność kliniczna oraz porównywalny poziom bezpieczeństwa w odniesieniu do schematów postępowania stosowanych w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuc w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (leczenie objawowe i obserwacja („*watch and wait*”).

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana” zgodnie z ChPL. „Mając na uwadze specyfikę analizowanego stanu chorobowego, należy się spodziewać dużej korzyści klinicznej wśród małej grupy pacjentów (ok. 600 pacjentów rocznie).” „Stosowanie pemetreksedu stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych (pacjenci z NSCLC 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 stosowanych z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem), dla których obecnie dostępne metody leczenia są mało skuteczne (leczenie objawowe i obserwacja („*watch and wait*”).

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 NFZ nie zidentyfikowano przeciwników decyzji.”.

Źródło: AW-4

## 6. Podsumowanie

### 6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Cytaty z analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny:

„**Pemetreksed jest lekiem skutecznym** w terapii podtrzymującej NDRP w populacji ogólnej, populacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, u pacjentów z gruczolakorakiem i o histologii niepłaskonabłonkowej, innej niż gruczolakorak i rak wielkomórkowy”.

„Pemetreksed jest lekiem równie skutecznym co placebo w terapii podtrzymującej u pacjentów z NDRP o histologii płaskonabłonkowej i wielkomórkowej. Pemetreksed w porównaniu do placebo w terapii podtrzymującej NDRP **zwiększa częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych**. Pemetreksed istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w 3/4 stopniu toksyczności, takich jak: neutropenia, zmęczenie i anoreksja.”.

„Wyniki analizy farmakoekonomicznej wskazują, iż w ramach niniejszego opracowania wykazano, iż **wartości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności przyjmują wartości powyżej przyjętego progu opłacalności** (110 000 zł) w przypadku podawania pemetreksedu zamiast stosowania placebo (leczenia pozorowanego) i/lub leczenia objawowego u pacjentów w ww. wskazaniu. Warto podkreślić, że w ramach niniejszego opracowania wykazano również, że terapia pemetreksedem wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz na poprawę jakości życia pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania placebo (leczenia pozorowanego) i/lub leczenia objawowego.

W ramach analizy wrażliwości nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej i wykazano stabilność wnioskowania w obliczu zmian parametrów niepewnych.”.

„Finansowanie pemetreksedu w terapii podtrzymującej zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w ramach TPZ **nie generuje dodatkowych kosztów** z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do scenariusza istniejącego, w którym pemetreksed jest finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

„Za podjęciem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Alimta® w ramach TPZ w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- niewielka populacja pacjentów mających wskazania do stosowania produktu leczniczego Alimta® w ramach terapii podtrzymującej; na podstawie opinii ekspertów ustalono, że w Polsce co roku będzie tylko około ■■■, a w całej populacji leczonej w ramach terapii podtrzymującej: ■■■ chorych (w kolejnych trzech latach),
- pemetreksed jest jedynym dostępnym w Polsce preparatem zarejestrowanym i stosowanym w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej w Polsce” [patrz zarzuty do AEK pkt. 5.1.2. i zarzuty do BIA pkt.5.3.2.],
- „RK przy AOTM rekomendowała MZ finansowanie innych interwencji wykorzystywanych w leczeniu nowotworów, w przypadku których również wykazywano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia czy dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przyjmował wartość powyżej progu opłacalności (110 tys. zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu) (...)
- finansowanie pemetreksedu w ramach TPZ umożliwi płatnikowi publicznemu lepszą kontrolę na wydatkami niż kontynuacja finansowania w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.”.

Źródło: AW-2, AW-3, AW-4

## 6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

<p><b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego:</b> „Finansowanie z publicznych środków pemetreksedu stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą innych niż płaskonabłonkowy typów histologicznych jest uzasadnione ze względu na wyniki badania z losowym doбором chorych (Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C i wsp. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind phase 3 study. <i>Lancet</i> 2009; 374: 1432-1440), które wykazały <b>wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego</b> (różnica – 5,2 miesiąca; 15,5 wobec 10,3) w porównaniu do placebo. Korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby były w cytowanym badaniu mniejsze w przypadku oceny niezależnej od histologicznego typu nowotworu (różnica – 2,8 miesiąca; 13,4 wobec 10,6).”.</p>
<p><b>Argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego:</b> „Przeciw finansowaniu z publicznych środków pemetreksedu stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą innych niż płaskonabłonkowy typów histologicznych przemawiają <b>zastrzeżenia wobec metodyki cytowanego badania</b> (Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C i wsp. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind phase 3 study. <i>Lancet</i> 2009; 374: 1432-1440) – zastosowanie podtrzymującego leczenia u względnie niewielkiego odsetka chorych w grupie doświadczalnej oraz niski udział chorych w grupie kontrolnej, którzy otrzymali pemetreksed w momencie progresji. Wartość podtrzymującego leczenia po wstępnej chemioterapii wymaga potwierdzenia w badaniach z losowym doбором chorych, które porównałyby wspomniane postępowanie z leczeniem drugiej linii podejmowanym w momencie wystąpienia progresji choroby.”.</p>
<p><b>Własne stanowisko eksperta:</b> „Finansowanie z publicznych środków pemetreksedu stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia w niedrobnokomórkowym raka płuca <b>może dotyczyć jedynie wybranych chorych</b>, którzy spełniają następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• histologiczny typ nowotworu inny niż płaskonabłonkowy rak;</li><li>• odpowiedź na wstępną (indukcja odpowiedzi) chemioterapię wielolekową z udziałem pochodnej platyny;</li><li>• stan sprawności 0-1;</li><li>• nieobecność niepożądanych działań wstępnej chemioterapii o klinicznie istotnym znaczeniu;</li><li>• prawidłowa czynność szpiku kostnego (liczba granulocytów <math>\geq 1\ 500/\text{mm}^3</math>, liczba trombocytów <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math>);</li><li>• prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny <math>&lt; 1,5</math> x górnej granicy normy, klirens kreatyniny <math>\geq 45\text{ml}/\text{min}</math>);</li><li>• prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny <math>&lt; 1,5</math> x górnej granicy normy, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy <math>&lt; 3</math> x górnej granicy normy lub <math>&lt; 5</math> x górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie);</li><li>• nieobecność przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12).”.</li></ul>
<p><b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:</b> „Wydłużenie mediany czasu przeżycia o blisko 3 miesiące w badaniu III fazy (Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2009; 374: 1432-40)”.</p>
<p><b>Argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych:</b> „W badaniu tym w grupie kontrolnej tylko 18% chorych otrzymało pemetreksed w momencie progresji. Nie wiadomo zatem, czy korzystny efekt podtrzymującego leczenia pemetreksedem byłby widoczny w przypadku zastosowania leku w II linii u większego odsetka chorych. Podtrzymujące leczenie pemetreksedem ma charakter paliatywny i jest bardzo kosztowne.”.</p>
<p><b>Własne stanowisko eksperta:</b> „Podtrzymujące leczenie pemetreksedem można rozważyć w bardzo wyselekcjonowanej grupie chorych spełniających następujące warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. niepłasko nabłonkowa postać raka (brak efektu w raku płaskonabłonkowym)</li><li>2. odpowiedź uzyskana w pod wpływem indukcji chemioterapii</li><li>3. dobry stan ogólny po indukcji chemioterapii, pozwalający na kontynuowanie leczenia”.</li></ol>
<p><b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego:</b> „Finansowanie z publicznych środków pemetreksedu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z typem raka nie płaskonabłonkowego (gruczołowy i wielkomórkowy) jest uzasadnione ze względu na wyniki badania z losowym doбором chorych (Ciuleanu T i wsp. <i>Lancet</i> 2009; 374: 1432-</p>

<p>1440), które wykazały wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w całej grupie (4.0 wobec 2.0 miesiąca; <math>p &lt; 0.00001</math>) oraz czasu przeżycia całkowitego w całej grupie (13.4 wobec 10.6 miesiąca; <math>p = 0.012</math>). Wyniki były jeszcze bardziej spektakularne w odniesieniu do raka nie płaskonabłonkowego – PFS 4.4 wobec 1.8 miesiąca (<math>p &lt; 0.00001</math>) i czasu przeżycia całkowitego – 15.5 wobec 10.3 miesiąca (<math>p = 0.002</math>). Potwierdzenie wartości czasu trwania leczenia jest również meta analiza Soon YY i wsp. J Clin Oncol 2009; 27(20): 3277-3283 wykazująca redukcję ryzyka w zakresie PFS o 25% (<math>p &lt; 0.00001</math>).”.</p>
<p><b>Argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego:</b> „Oczekiwane wyniki badania III fazy z randomizacją dotyczącą leczenia podtrzymującego pemetreksedem po zakończeniu chemioterapii I linii złożonej z cisplatyny i pemetreksedu w niepłaskonabłonkowym typie raka płuca.”.</p>
<p><b>Własne stanowisko eksperta:</b> „Finansowanie z publicznych środków pemetreksedu stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia w niedrobnokomórkowym raka płuca może dotyczyć jedynie wybranych chorych, którzy spełniają następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• histologiczny typ nowotworu inny niż rak płaskonabłonkowy (rak gruczołowy, wielkokomórkowy);</li><li>• stan <b>TYLKO</b> po chemioterapii wstępnej złożonej z cisplatyny lub karboplatyny w połączeniu z gemcytabiną, docetakselem lub paklitakselem</li><li>• obiektywnej odpowiedzi na wstępną chemioterapię wielolekową z udziałem pochodnej platyny (CR, PR, SD);</li><li>• stan sprawności 0-1;</li><li>• brak niepożądanych działań wstępnej chemioterapii o istotnym znaczeniu klinicznym;</li><li>• prawidłowa czynność szpiku kostnego (liczba granulocytów <math>\geq 1\ 500/\text{mm}^3</math>, liczba trombocytów <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math>);</li><li>• prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny <math>&lt; 1,5</math> x górnej granicy normy, klirens kreatyniny <math>\geq 45\text{ml/min}</math>);</li><li>• prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny <math>&lt; 1,5</math> x górnej granicy normy, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy <math>&lt; 3</math> x górnej granicy normy lub <math>&lt; 5</math> x górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie);</li><li>• brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12);</li><li>• braku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.”.</li></ul>
<p><b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego:</b> brak informacji</p>
<p><b>Argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego:</b> „Leczenie podtrzymujące bezpośrednio po paliatywnej chemioterapii nie powinno być stosowane jako rutynowe postępowanie. Brak jednoznacznych dowodów do wprowadzenia jego jako standard leczenia.”.</p>
<p><b>Własne stanowisko eksperta:</b> zgodne z powyższą opinią (argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego).</p>

Źródło: AW-13, AW-15, AW-16, AW-17

### 6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie MZ, 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 NDRP przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®) (terapia podtrzymująca).**

Odnaleziono **3 pozytywne rekomendacje kliniczne** (Kanada, Włochy, USA) i **1 negatywną** (Polska) dotyczące stosowania pemetreksedu w terapii podtrzymującej zaawansowanego NDRP, głównie o histologii innej niż płaskonabłonkowa, a także **2 pozytywne rekomendacje finansowe** (Francja, Wielka Brytania) oraz **1 negatywną** (Szkocja) dotyczące stosowania pemetreksedu w terapii podtrzymującej zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii innej niż

<sup>10</sup> Ekspert zgłosił konflikt interesów.



w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa u pacjentów, u których choroba nie postępuje, po chemioterapii opartej na pochodnych platyny z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem.

### Analiza efektywności-klinicznej

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed) jako leczenia podtrzymującego u pacjentów z NDRP 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 I rzutu powinno obejmować jednocześnie stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu), w porównaniu do stosowania placebo. Do niniejszej analizy **włączono wyniki 1 randomizowanego badania klinicznego JMEN** – Ciuleanu 2009, w którym porównywano zastosowanie pemetreksedu (PEM) w skojarzeniu z leczeniem objawowym (BSC) z placebo (PLC) w skojarzeniu z BSC u pacjentów z NDRP, u których nie nastąpiła progresja choroby po 4 cyklach chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Na podstawie wyników z publikacji Ciuleanu 2009 w **populacji ogólnej** wykazano **istotne statystycznie różnice na korzyść PEM/BSC vs PLC/BSC** w odniesieniu do następujących punktów końcowych: **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,50 [0,42; 0,61],  $p<0,0001$ ), **czasu przeżycia całkowitego** (HR=0,79 [0,65; 0,95],  $p=0,012$ ), **częstości występowania odpowiedzi na leczenie** (RB=3,87 [1,42; 10,20],  $p=0,005$ ), **częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia** (RB=1,55 [1,27; 1,92],  $p<0,0001$ ).

Znamienne statystycznie różnice pomiędzy ww. grupami terapeutycznymi potwierdzono w niezależnie zrewidowanej populacji pacjentów odnośnie punktów końcowych, tj.: czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, częstość występowania odpowiedzi na leczenie oraz częstość występowania kontrolowanego stanu zdrowia.

Biorąc pod uwagę podział histologiczny NDRP **istotne statystycznie różnice na korzyść PEM** między niniejszymi opcjami leczenia **wykazano:**

- w **populacji z niepłaskonabłonkowym rakiem płuc oraz w populacji z gruczolakorakiem** odnośnie odpowiednio następujących punktów końcowych: **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,44 [0,36; 0,55],  $p<0,0001$ ; HR=0,45 [0,35; 0,59],  $p<0,0001$ ), **czasu przeżycia całkowitego** (HR=0,70 [0,56; 0,88],  $p=0,002$ ; HR=0,73 [0,56; 0,96],  $p=0,026$ ) i **częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia** (RB=1,22 [1,02; 1,49],  $p<0,0001$ ; RB=1,86 [1,41; 2,51],  $p<0,0001$ );
- w **populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy** odnośnie: **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,43 [0,28; 0,68],  $p=0,0002$ ) i **czasu przeżycia całkowitego** (HR=0,61 [0,40; 0,94],  $p=0,025$ );
- w **populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym** odnośnie: **czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,69 [0,49; 0,98],  $p=0,039$ ).

W subpopulacjach pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuc, gruczolakorakiem i z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy znamienne różnice odnośnie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby potwierdzono w niezależnie zrewidowanej populacji pacjentów.

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym odnośnie czasu przeżycia całkowitego (HR=1,07 [0,77; 1,50],  $p=0,678$ ) i częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia (RB=0,99 [0,66; 1,51],  $p>0,999$ ) oraz populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż



gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy odnośnie częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia (RB=1,56 [0,99; 2,61], p=0,051<sup>11</sup>), a także w populacji z rakiem wielkokomórkowym w żadnym z analizowanych punktów końcowych (HR=0,40 [0,13; 1,22], p=0,109; HR=0,98 [0,36; 2,65], p=0,964; RB=1,67 [0,58; 5,22], p=0,670).

**Wykazano istotną statystycznie różnicę** pomiędzy grupami terapeutycznymi **na korzyść PLC** w odniesieniu do: częstości występowania rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych (RR=6,21 [CI 95%: 2,07; 18,88], p=0,0021), częstości występowania rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (RR=3,52 [CI 95%: 1,14; 11,02], p=0,0395), zastosowania leków stymulujących erytropoezę (RR = 3,27 [CI 95%: 1,22; 8,92], p=0,017), konieczności hospitalizacji spowodowanej działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem (OR<sub>Peto</sub>=4,69 [CI 95%: 1,79; 12,42], p=0,0017), przeprowadzenia transfuzji krwi (RR=3,02 [CI 95%: 1,42; 6,52], p=0,003), a także częstości występowania: neutropenii (także ¾ stopnia), anemii, leukopenii, nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginowej, zmęczenia (także ¾ stopnia), anoreksji (także ¾ stopnia), infekcji, nudności, wymiotów, neuropatii sensorycznej, zapalenia śluzówki/ zapalenia jamy ustnej oraz działania niepożądanego w ¾ stopniu toksyczności.

Wykazano także **znamienną statystycznie różnicę** pomiędzy ww. opcjami **na korzyść PEM** w odniesieniu do **rezygnacji z powodu progresji choroby** (RR=0,79 [CI 95%: 0,73; 0,85], p<0,00001), a po zakończeniu terapii podtrzymującej odnośnie **czasu do wystąpienia pogorszenia symptomów choroby oraz kaszlu z krwawieniem z dróg oddechowych**.

**Nie wykazano istotnej różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi odnośnie częstość występowania zgonów (żadnego z nich nie oceniono jako związanego z zastosowanym leczeniem), biegunki, wysypki oraz zastosowania czynnika stymulującego kolonie granulocytów.

#### Analiza ekonomiczna

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Horyzont czasowy ustalono na poziomie 6 lat od momentu rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Alimta® w grupie badanej. Ocenę zasadności ekonomicznej dla stosowania PEM vs PLC i/lub BSC w przedmiotowym wskazaniu wykonano w ramach analizy kosztów-efektywności i analizy kosztów-użyteczności. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o AEK i zaadaptowany (przez firmę IMS Health UK) do warunków polskich model ekonomiczny Markowa.

Zastosowanie PEM zamiast PLC i/lub BSC w terapii podtrzymującej w populacjach i subpopulacjach pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym NDRP:

- **o histologii innej niż płaskonabłonkowa** wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo [ ] lat życia (LY) i [ ] lat życia w pełnym zdrowiu (QALY), dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ w wysokości [ ] odnośnie kosztów terapii podtrzymującej oraz oszczędnościami – [ ] odnośnie kosztów terapii II rzutu (łącznie koszty terapii podtrzymującej + terapii II rzutu – [ ]);
- **niezależnie od jego histologii** (populacja ogólna) wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo [ ] LY i [ ] QALY oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ (koszty terapii podtrzymującej + terapii II rzutu) – [ ];
- **z gruczolakorakiem lub rakiem wielkokomórkowym** wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo [ ] LY i [ ] QALY oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ (koszty terapii podtrzymującej + terapii II rzutu) – [ ];
- **z gruczolakorakiem** wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo [ ] LY i [ ] QALY oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ – [ ];

<sup>11</sup> Należy mieć na uwadze, że w publikacji Ciuleanu 2009 podano, że dla niniejszego punktu końcowego p=0,041.

w horyzoncie 6 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

W przeprowadzonej analizie kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności wykazano, że stosowanie PEM w **terapii podtrzymującej i II rzutu** zaawansowanego/przerzutowego NDRP **o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa** wiąże się z kosztem [REDAKT] za LYG i [REDAKT] za QALY z perspektywy NFZ, w horyzoncie 6 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

W przeprowadzonej **analizie wrażliwości** współczynniki **ICER** i **ICUR** osiągnęły **najwyższe wartości** w przypadku zmiany: mediany przeżycia całkowitego ([REDAKT] LYG/PLN, [REDAKT] QALY/PLN), wartości powierzchni ciała ([REDAKT] LYG/PLN, [REDAKT] QALY/PLN) i mediany przeżycia bez progresji ([REDAKT] LYG/PLN, [REDAKT] QALY/PLN). Niniejsze współczynniki osiągnęły **najniższe wartości** w przypadku zmiany parametrów, tj.: koszt pemetreksedu ([REDAKT] LYG/PLN, [REDAKT] QALY/PLN), powierzchnia ciała ([REDAKT] LYG/PLN, [REDAKT] QALY/PLN) oraz stopa dyskontowa – 5% koszty i 0% efekty (dla ICER=[REDAKT] LYG/PLN) i przeżycie bez progresji (dla ICUR=[REDAKT] QALY/PLN). Wyniki **analizy probabilistycznej** wykazały, że ICUR mieścił się w przedziale [REDAKT] QALY/PLN.

#### Analiza wpływu na budżet

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla 3-letniego horyzontu czasowego.

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” tj. finansowanie PEM ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów i „nowy” – finansowanie PEM ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w terapii podtrzymującej zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Wyniki BIA wykazały, że realizacja scenariusza nowego zamiast scenariusza istniejącego:

- w **scenariuszu najbardziej prawdopodobnym** wymaga takich samych nakładów finansowych z punktu widzenia NFZ i wiąże się z kosztem inkrementalnym: [REDAKT] w 3 kolejnych latach;
- w **scenariuszu minimalnym** wymaga mniejszych nakładów finansowych z punktu widzenia NFZ i wiąże się z **oszczędnościami**: [REDAKT] oraz [REDAKT] w 3 kolejnych latach;
- w **scenariuszu maksymalnym** wymaga większych nakładów finansowych z punktu widzenia NFZ i wiąże się z dodatkowymi kosztami: [REDAKT] oraz [REDAKT] w 3 kolejnych latach analizy.

W wyniku przeprowadzonej **jednokierunkowej analizy wrażliwości** wykazano, że wpływ na wyniki analizy podstawowej miała zmiana odsetka pacjentów otrzymujących PEM w terapii podtrzymującej w scenariuszu istniejącym (koszty w kolejnych 3 latach: [REDAKT] [REDAKT]) oraz w scenariuszu nowym (oszczędności w kolejnych 3 latach: [REDAKT] [REDAKT]). **Dwukierunkowa analiza wrażliwości** wykazała, że wpływ na wyniki analizy podstawowej miał również odsetek pacjentów otrzymujących PEM w terapii podtrzymującej, ale tylko w przypadkach, gdy różnił się on pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. Przeprowadzona analiza wrażliwości w wariantcie bez terapii II rzutu nie zmieniła wnioskowania z analizy podstawowej, a w **wariantcie dodatkowym** zakładającym brak finansowania PEM ze środków publicznych wykazano oszczędności z punktu widzenia NFZ wynoszące odpowiednio: [REDAKT] oraz [REDAKT] w kolejnych 3 latach analizy.

## 7. Piśmiennictwo

- 1) Addriano G. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v116–v119, 2010. [http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl\\_5/v116.full](http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v116.full)
- 2) Azzoli Ch. et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV. Non–Small-Cell Lung Cancer. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 27 \_ NUMBER 36 \_ DECEMBER 20 2009* <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/American+Society+of+Clinical+Oncology+Clinical+Practice+Guideline+Update+on+Chemotherapy+for+Stage+IV+Non-Small+Cell+Lung+Cancer>
- 3) Baldwin CM, Perry CM: Pemetrexed A Review of its Use in the Management of Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs* 2009; 69: 2279-2302
- 4) Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T: Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27:18.
- 5) ████████ et al. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w terapii podtrzymującej zaawansowanego/ przerzutowego (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w Polsce. Centrum HTA, Kraków, marzec 2011
- 6) Cheng S. et al. Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology. Report Date: January 14, 2011. <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=88767>
- 7) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
- 8) Ciuleanu, T. Brodowicz, C. P. Belani et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. Abstract. *Journal of Clinical Oncology*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 8011
- 9) Cohen MH, Cortazar P, Justice R et al. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC) .*Oncologist*. 2010; 15(12):1352-8.
- 10) D'angelo SP, Kris MG, Pietanza MC, et al. A case series of dose-limiting peripheral edema observed in patients treated with pemetrexed. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(3):624-6
- 11) Didkowska J et. al. Prognozy zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025r. Warszawa 2009
- 12) Duchnowska R. Konsolidujące leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 6: 439–444
- 13) Eaton KD, Martins RG. Maintenance chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8 (7): 815-21.
- 14) Ettinger S. et al. NCCN Guidelines for Patients. Version 2010. <http://www.nccn.com/images/patientguidelines/pdf/nsclc.pdf>
- 15) Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (34): 5116-23.
- 16) Galetta D, Rossi A, Pisconti S, et al. Maintenance or non-maintenance therapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: that is the question. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36 Suppl 3: 30-3.
- 17) Greenhalgh J. et al. ERG Raport. Pemetrexed for the maintenance treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). 2010. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2171.pdf>
- 18) Gridelli C, Di Maio M: The role of pemetrexed as maintenance treatment in advanced NSCLC: a Phase III randomized trial. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 321-324.
- 19) Gridelli C, Maione P, Rossi A, et al. . Expert Pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer. *REWiew Opin Drug Saf*. 2011; 10 (2) :311-7.
- 20) Hanna N, 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.
- 21) Haute Autorite de Sante. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. AVIS ALIMTA, 5 mai 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/alimta\\_-\\_ct-7892.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/alimta_-_ct-7892.pdf)
- 22) ████████ et al. Analiza farmakoekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) w terapii podtrzymującej zaawansowanego/ przerzutowego (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w warunkach polskich. Centrum HTA, Kraków, marzec 2011
- 23) Jassem J. et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2010; 4, 4, 139–153

- 24) Katz Y, Somer R.A. Maintenance therapy for metastatic non-small-cell lung cancer - the role of pemetrexed Lung Cancer: Targets and Therapy. 2010, 1: 1-7.
- 25) Klein R. et al. Cost-Effectiveness of Pemetrexed as First-Line Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. Journal Thoracic Oncology, Volume 5, Number 8, August 2010
- 26) Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych -2009. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. Rak płuca. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- 27) Manegold C, Gervais R, Aigner K i wsp.: Pemetrexed vs docetaxel: a phase III study in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. European Journal of Cancer, 2003; 1(5):S22.
- 28) Marinis F. et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Pulmonary Oncology Unit, San Camillo-Forlanini Hospitals, Rome, Italy. 2011 Mar 24. (abstrakt) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440325>
- 29) Miyazaki M, Okamoto I, Daga H Dose-escalation study of pemetrexed/carboplatin combination therapy for chemo-naïve NSCLC patients. Annals of Oncology 21 (Supplement 8): 122–61, 2010. AB 472
- 30) National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer, 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13028/49355/49355.pdf>
- 31) National Institute for Health Research. National Horizon Scanning Centre. Pemetrexed disodium (Alimta) monotherapy as maintenance therapy for non-small cell lung cancer, May 2008 University of Birmingham [http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2008/may-august/Pemetrexed\\_disodium\\_Alimta.pdf](http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2008/may-august/Pemetrexed_disodium_Alimta.pdf)
- 32) National Institute for Health Research. National Horizon Scanning Centre. Pemetrexed (Alimta) locally advanced and/or metastatic non-small cell lung (NSCLC) first line, induction and maintenance. September 2010 University of Birmingham <http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2010/sep-dec/Pemetrexed.pdf>
- 33) Nefees B., et a. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health and Quality of Life Outcomes 2008, 6:84 <http://www.hqlo.com/content/6/1/84>
- 34) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 31 marca 2011 r. Część 1 A. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal\\_cza\\_10052011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf)
- 35) Okamoto I, Takeda K, Daga H, et al. Dose-escalation study of pemetrexed in combination with carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2010;70 (2):168-73
- 36) ██████████ et al. Przegląd systematyczny medycznych baz danych. Analiza kliniczna preparatu ALIMTA® (pemetreksed) w terapii podtrzymującej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, Centrum HTA, Kraków, marzec 2011
- 37) Paz Ares L, Altug S, Vaury AT et al.: Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. BMC Cancer 2010; 10:1-8.
- 38) Pemetrexed and maintenance therapy for non-small cell lung cancer. Translated from Rev Prescrire September 2010; 30 (323); 658-659.
- 39) Pujol JL, Paul S, Chouaki N i wsp.: Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. J Thorac Oncol, 2007; 2(5):397-401
- 40) Rossi A, Ricciardi S, Maione P: Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. Lung Cancer 2009; 66: 141-149.
- 41) Samelis G, Ekmektzoglou K, Giannakaki S, et al. More than 54 months survival of a patient with lung adenocarcinoma after maintenance therapy with pemetrexed. J BUON. 2010; 15 (4):797
- 42) Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials shows superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):64-70.
- 43) Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul 20; 26 (21): 3543-51
- 44) Schallier D, Decoster L, Fontaine C, et al. Pemetrexed-induced eyelid edema: incidence and clinical manifestations. Anticancer Res. 2010; 30 (12):5185-8
- 45) Scottish Medicines Consortium. Advice – Alimta. 10 September 2010 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed\\_Alimta.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed_Alimta.pdf)
- 46) Sheth S. Current and emerging therapies for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Am J Health Syst Pharm. 2010; 67 (1 Suppl 1): 9-14.
- 47) Stinchcombe TE, Bogart J, Wigle DA, et al. Annual review of advances in lung cancer clinical research: a report for the year 2009. J Thorac Oncol. 2010; 5 (7):935-9.
- 48) Strona internetowa Amerykańska Agencja Żywności i Leków <http://www.fda.gov>.
- 49) Strona internetowa AOTM <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12>



- 50) Strona internetowa dotycząca badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search>
- 51) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych w Australii <http://www.pbs.gov.au/html/healthpro/home>
- 52) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych w Czechach <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 53) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych w Europie <http://www.euromedstat.cnr.it/database/Database.asp>
- 54) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych w Grecji <http://www.eof.gr/web/guest/search>
- 55) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych w Nowej Zelandii <http://www.pharmac.govt.nz/Schedule>
- 56) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych w Słowacji <http://www.sukl.sk/sk/databazy-aservis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov>
- 57) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych w Szwajcarii <http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=fr>
- 58) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych we Francji [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI)
- 59) Strona internetowa EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home\\_Page.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true)
- 60) Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.
- 61) Strona internetowa holenderskiej bazy Lareb <http://www.lareb.nl/>
- 62) Strona internetowa MHRA <http://www.mhra.gov.uk/SearchHelp/Search/Searchresults/index.htm?within=Yes&keywords=azacitidine>.
- 63) Strona internetowa MZ dotycząca leków w Polsce <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
- 64) Strona internetowa NFZ <http://www.nfz.gov.pl>.
- 65) Strona internetowa Prescrire In English <http://english.prescrire.org/en/>
- 66) Szczeklik A et al, Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
- 67) Union form International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours – 7th Ed. Changes between the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> editions. Prezentacja 2010. <http://www.uicc.org/sites/clonesource.agenceinovae.com/files/TNM%20Classification%20of%20Malignant%20Tumours%20Website%2016%20November%202010%200.pdf>
- 68) Wojciechowska U et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010 <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotwory2008.pdf>
- 69) Wrona A, Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009.
- 70) Zarządzenie Nr 15/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
- 71) Zarządzenie Nr 17/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- 72) Zarządzenie Nr 3/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
- 73) Zarządzenie Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- 74) Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- 75) Zarządzenie Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii zał 1e i 1j
- 76) Zarządzenie Nr 69/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- 77) Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- 78) Zielinski CC, Yang S, Santoro A et al.: Tolerability of pemetrexed versus placebo as a maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: Evidence from a large randomized study. J Clin Oncol 2008; 26: 8060



## 8. Załączniki

- AW-1. Analiza problemu decyzyjnego. Finansowanie ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia preparatu Alimta® (pemetreksed) w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Centrum HTA, Kraków, styczeń 2011
- AW-2. Przegląd systematyczny medycznych baz danych. Analiza kliniczna preparatu ALIMTA® (pemetreksed) w terapii podtrzymującej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, Centrum HTA, Kraków, marzec 2011
- AW-3. Analiza farmakoekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu (Alimta®) w terapii podtrzymującej zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w warunkach polskich. Centrum HTA, Kraków, marzec 2011
- AW-4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta® w terapii podtrzymującej zaawansowanego/ przerzutowego (stadium IIIB/IV) niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w Polsce. Centrum HTA, Kraków, marzec 2011
- AW-5. Projekt programu zdrowotnego przesłany przez MZ
- AW-6. Ocena formalna zgodności z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych
- AW-7. Strategia wyszukiwania Alimta®
- AW-8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta®
- AW-9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva®
- AW-10. Korespondencja z MZ
- AW-11. Korespondencja z NFZ
- AW-12. Korespondencja z podmiotem odpowiedzialnym
- [REDACTED]
- AW-18. Rekomendacja kliniczna PTO – Polska 2010
- AW-19. Rekomendacja kliniczna PUO – Polska 2009
- AW-20. Rekomendacja kliniczna ESMO – Europa 2010
- AW-21. Rekomendacja kliniczna Prescrire – Francja 2011
- AW-22. Rekomendacja kliniczna CED-CCO – Kanada 2011
- AW-23. Rekomendacja kliniczna AIOT – Włochy 2011
- AW-24. Rekomendacja kliniczna NCCN – Stany Zjednoczone 2011, 2010
- AW-25. Rekomendacja kliniczna ASCO – Stany Zjednoczone 2009
- AW-26. Rekomendacja finansowa HAS – Francja 2010
- AW-27. Rekomendacja finansowa SMC – Szkocja 2010
- AW-28. Rekomendacja finansowa NICE – Wielka Brytania 2010
- AW-29. Publikacja Ciuleanu 2009
- AW-30. Publikacja Klein 2010