

Rekomendacja nr 35/2011

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 9 czerwca 2011 r.**

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo
zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki
zdrowotnej „terapia podtrzymująca w leczeniu
niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu
lecniczego pemetreksed (Alimta®)”**

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „terapia podtrzymująca w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż pemetreksed w omawianym wskazaniu nie powinien być finansowany. W kluczowym i jedynym istotnym dla rozpatrywanego zagadnienia opublikowanym badaniu z losowym doбором chorych porównywano pemetreksed w leczeniu podtrzymującym z najlepszym leczeniem wspomagającym. Istnieją jednakże zastrzeżenia wobec takiego schematu badania, gdyż nie pozwala on odnieść się do najbardziej istotnego klinicznie problemu, jakim jest porównanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym z pemetreksedem stosowanym, jako II linia leczenia (przy progresji choroby po leczeniu I linii). Leczenie podtrzymujące u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu jest więc przedmiotem wielu kontrowersji. Polska Unia Onkologii w rekomendacji z 2009 roku nie rekomenduje leczenia podtrzymującego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Onkologicznego zaleca jedynie rozważenie leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.

Problem zdrowotny

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne, stanowiące około 95% wszystkich raków płuca — drobnokomórkowy (ok. 15%) i rak niedrobnokomórkowy (NDRP), w którym wyróżniany jest rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), oraz rak niepłaskonabłonkowy, w tym: rak gruczolowy (ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca) oraz rak wielkokomórkowy (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca).²

Podstawową cechą różnicującą nowotwory drobno- i niedrobnokomórkowe jest podatność na chemioterapię.

Raki niedrobnokomórkowe należą do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia.

Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się natomiast szczególnie szybkim wzrostem, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów oraz znaczną podatnością na chemioterapię, która stanowi podstawową metodę leczenia tego nowotworu.²

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

- guza pierwotnego (cecha T); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, RTG, KT lub MR, badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N); stosowane metody diagnostyczne to bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT, badanie fizykalne i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, EUS (przezprzełykowa ultrasonografia), EBUS (endobronchial ultrasonography – przezoskrzelowa ultrasonografia);
- narządów odległych, w których mogą występować przerzuty (cecha M); stosowane metody diagnostyczne to USG lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu (DRP- zawsze / NDRP - gdy podejrzenie kliniczne), scyntygrafia kości (DRP - planowane leczenie skojarzone / NDRP - podejrzenie kliniczne), obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego, (DRP - planowane leczenie skojarzone / NDRP - nigdy w rutynowym postępowaniu), PET (positron emission tomography) - pozytonowa tomografia emisyjna, BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich.²

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.²

Główne objawy raka płuca to: kaszel (45-75% chorych), duszność (30-50% chorych), ból (25-50% chorych). Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. Inne objawy to: niedodma płuca z ropniem oraz wysiękiem opłucnowym (głównie lokalizacja guza w drzewie oskrzelowym), krwioplucie, chrypka, utrata apetytu i wagi, uczucie osłabienia, zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchownego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył. Choroba może również przebiegać bezobjawowo.²

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów.

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

Zgodnie z uzyskanymi stanowiskami eksperckimi² następstwem NDRP jest przedwczesny zgon, wskazano także niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie oraz obniżenie jakości życia, gdyż są to „następstwa zaawansowanego nowotworu złośliwego”.²

Populację docelową stanowią pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDPR w stadium zaawansowanym lub z przerzutami (IIIB/IV), poddani leczeniu podtrzymującemu po zakończeniu terapii I rzutu.²

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w ostatnich kilku latach rak płuca jest rozpoznawany u niemal 16 000 mężczyzn i niemal 5000 kobiet. Faktyczna liczba osób z NDRP może być większa, gdyż u ok. 1/3 pacjentów nie wpisano w karcie zgłoszenia nowotworu typu morfologicznego. Zakładając, że częstość występowania NDRP i DRP wśród nieokreślonych typów histologicznych jest podobna, jak u tych pacjentów, u których określono typ morfologiczny, można szacować, że ok. 15 000 zachorowań na raka płuca to zachorowania na NDRP, ok. 3 800 to zachorowania na SCLC i ok. 30 to zachorowania na mięsaki.²

Według danych NFZ liczebność populacji z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w latach 2007 – 2009 wyniosła odpowiednio 15 569, 16 267 i 11 247 osób.² Eksperti kliniczni² szacują docelową populację pacjentów w Polsce na 300 do 500 osób.² Producent oszacował populację pacjentów ze wskazaniem leczenia w II linii niepłaskonabłonkowego raka płuc na poziomie 408 osób.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca 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 chemo- terapia przed- lub pooperacyjna. Do leczenia operacyjnego kwalifikują się pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, u których w przeprowadzonej czynnościowej ocenie układu oddechowego i badaniu układu sercowo-naczyniowego nie stwierdzono przeciwwskazań.²

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

Po okresie remisji lub stabilizacji choroby u wszystkich chorych dochodzi do progresji, co często jest wskazaniem do podejmowania jedynie objawowego leczenia. W grupie pacjentów, u których po pierwotnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny uzyskuje się odpowiedź obiektywną, czas do progresji choroby od momentu wcześniej zakończonego leczenia wynosi ≥ 3 miesiące, nie występują nasilone objawy toksyczności wcześniejszego leczenia i utrzymuje się dobry stan sprawności, istnieje możliwość zastosowania chemioterapii II linii.²

Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO, 2010), uważa, że 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.²

Polska Unia Onkologii (PUO, 2009), nie znajduje uzasadnienia dla stosowania przedłużonej lub podtrzymującej chemioterapii.²

Według materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny najbardziej odpowiednimi komparatorami dla pemetreksedu w terapii podtrzymującej zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (o typie histologicznym obejmującym raka niepłaskonabłonkowego) są placebo i/lub leczenie objawowe.²

Projekt programu zdrowotnego przekazany przez MZ nie zakłada rutynowego stosowania leczenia podtrzymującego.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Pemetreksed jest lekiem przeciwnowotworowym o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzającym podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek.³

Wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy

dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych.³

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, przed podaniem pemetreksedu, pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów oraz suplementację witaminową (doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek, domięśniowo witaminę B12).³

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania:

- u nie leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej,
- jako leczenie I rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.³

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować jednocześnie stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu.³

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie II rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.³

Wskazania, których dotyczy wniosek Ministra Zdrowia to terapia podtrzymująca w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed.

Pemetreksed jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (załącznik nr 1f do zarządzenia Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. ze zmianami), we wskazaniach: C34.X nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: C34.0 oskrzele główne, C34.1 płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne, C34.2 płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe, C34.3 płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne, C34.8 zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, C34.9 oskrzele lub płuco, nie określone; C45.X międzybłoniak: C45.0 międzybłoniak opłucnej, C45.1 międzybłoniak otrzewnej, C45.2 międzybłoniak osierdza, C45.7 międzybłoniak innych umiejscowień, C45.9 międzybłoniak, nie określony.²

Odniesienie się do zapisów proponowanego zleceniem MZ programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w zakresie związanym z przedmiotową technologią

Rekomendując finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej, pemetreksed (Alimta®) w terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, Prezes widzi potrzebę podkreślenia, co następuje:

- Program uwzględnia wyłącznie zastosowanie pemetreksedu w schemacie z cisplatyną. Tymczasem, zgodnie z rekomendacjami (np. NCCN 2011, PUO 2009), użycie karboplatyny w skojarzeniu z lekami III generacji stosowanymi w I linii NDRP można rozważyć u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.
- Do programu włączeni mogą zostać wyłącznie pacjenci z PS 0-1, tymczasem wytyczne m.in. Polskiej Grupy Ekspertów wskazują na możliwość zastosowania monoterapii u wybranych pacjentów z PS 2.
- Zgodnie z zapisami programu (pkt 3.2.4. Ocena odpowiedzi; 4. Monitorowanie programu), konieczne jest uruchomienie rejestru raka płuca tzw. SMPT – Niedrobnokomórkowy Rak Płuca, udostępnionego za pomocą aplikacji internetowej przez oddziały wojewódzkie NFZ.

Jest to punkt programu, za który odpowiedzialny będzie NFZ. W przesłanej opinii NFZ do projektu programu, Fundusz nie odniósł się do tej kwestii.

- Program zakłada wyłączenie pewnych substancji z katalogu chemioterapii i włączenie ich do finansowania w ramach programu zdrowotnego. Są to dwa odrębnie kontraktowane przez NFZ zakresy świadczeń, które mają odrębne umowy z płatnikiem. Ze względu na znaczne kwoty wskazywane w analizach wpływu na budżet przeznaczane na leczenie pacjentów z NDRP może istnieć konieczność przesunięć finansowych w ramach budżetów przeznaczanych przez NFZ na kontraktowanie tych świadczeń. Może to również spowodować ograniczenie dostępności pacjentów do leczenia w ramach programów zdrowotnych. W swojej opinii do programu Fundusz nie odniósł się do tej kwestii.²

Ponadto, Prezes Agencji przychyliła się do uwag Prezesa NFZ, iż brak jest jasnych kryteriów kwalifikujących pacjentów do leczenia danym produktem leczniczym w określonym rzucie leczenia, co oznacza, iż nie określono, co stanowi podstawę podjęcia decyzji dotyczącej wyboru danej opcji terapeutycznej. W opisie programu nie zostało również doprecyzowane, co oznacza I i II linia leczenia, czy uwzględnia się stosowane wcześniej schematy lekowe finansowane w ramach *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii*.²

Efektywność kliniczna

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego 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 jednoczesne 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.²

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 [CI 95%: 0,42-0,61], p<0,0001), czasu przeżycia całkowitego (HR=0,79 [CI 95%: 0,65-0,95], p=0,012), częstości występowania odpowiedzi na leczenie (RB=3,87 [CI 95%: 1,42-10,20], p=0,005), częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia (RB=1,55 [CI 95%: 1,27-1,92], p<0,0001).²

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 gruczolakerakiem odnośnie odpowiednio następujących punktów końcowych: czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,44 [CI 95%: 0,36-0,55], p<0,0001; HR=0,45 [CI 95%: 0,35-0,59], p<0,0001), czasu przeżycia całkowitego (HR=0,70 [CI 95%: 0,56-0,88], p=0,002; HR=0,73 [CI 95%: 0,56-0,96], p=0,026) i częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia (RB=1,22 [CI 95%: 1,02-1,49], p<0,0001; RB=1,86 [CI 95%: 1,41-2,51], p<0,0001);
- w populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakerak oraz rak wielkokomórkowy odnośnie: czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,43 [CI 95%: 0,28; 0,68], p=0,0002) i czasu przeżycia całkowitego (HR=0,61 [CI 95%: 0,40; 0,94], p=0,025);
- w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym odnośnie: czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,69 [CI 95%: 0,49; 0,98], p=0,039).²

W subpopulacjach pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuc, gruczolakerakiem i z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakerak oraz rak wielkokomórkowy znamienne różnice odnośnie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby potwierdzono w niezależnie zrewidowanej populacji pacjentów.²

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym odnośnie czasu przeżycia całkowitego i częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia oraz populacji z rakiem niepłaskonabłonkowym innym niż gruczolakorak oraz rak wielkokomórkowy odnośnie częstości występowania kontrolowanego stanu zdrowia, a także w populacji z rakiem wielkokomórkowym w żadnym z analizowanych punktów końcowych.²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego pemetrekseid może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). W trakcie badań klinicznych obserwowano niezbyt częste: ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego (PEM w połączeniu z innym lekiem cytotoksycznym), przypadki zapalenia okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu, perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego), przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, czasami prowadzące do zgonu, przypadki obrzęków, zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku oraz rzadkie przypadki zapalenia wątroby. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki ostrej niewydolności nerek, przypadki zapalenia płuc po napromienianiu u pacjentów poddawanych radioterapii, przypadki występowania nawrotów objawów popromiennych u pacjentów poddanych uprzednio radioterapii, przypadki niedokrwienia obwodowego prowadzące czasami do martwicy kończyny.³

Specjalne ostrzeżenia:

- u pacjentów, którym przed leczeniem pemetrekseidem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem lub innym równoważnym lekiem.
- w badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensem kreatyniny < 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetrekseidu u tej grupy pacjentów. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min), powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetrekseidu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub), po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.
- pemetrekseid może uszkadzać materiał genetyczny. Przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną.³

Informacje uzyskane z raportu:

Na podstawie wyników z publikacji Ciuleanu 2009 w populacji 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 (ORPeto=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.²

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi odnośnie częstości występowania zgonów (żadnego z nich nie oceniono, jako związanego z zastosowanym leczeniem), biegunki, wysypki oraz zastosowania czynnika stymulującego kolonie granulocytów.²

Efektywność kosztowa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Horyzont czasowy ustalono na poziomie 6 lat od momentu rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego pemetreksed 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.²

Z uwagi na wprowadzenie przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji nowych warunków cenowych odnośnie przedmiotowej technologii, po uwzględnieniu przez analityków Agencji proponowanych cen pemetreksedu wykazano, iż 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 0,361 lat życia (LY) i 0,232 lat życia w pełnym zdrowiu (QALY), dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ w wysokości ok. 63,19 tys. PLN odnośnie kosztów terapii podtrzymującej oraz oszczędnościami – 5,37 tys. PLN odnośnie kosztów terapii II rzutu (łącznie koszty terapii podtrzymującej + terapii II rzutu – 57,82 tys. PLN);
- niezależnie od jego histologii (populacja ogólna), wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo 0,254 LY i 0,167 QALY oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ (koszty terapii podtrzymującej + terapii II rzutu) – 52,27 tys. PLN;
- z gruczolakorakiem lub rakiem wielkokomórkowym wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo 0,348 LY i 0,225 QALY oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ (koszty terapii podtrzymującej + terapii II rzutu) – 63,04 tys. PLN;
- z gruczolakorakiem wiąże się z: uzyskaniem dodatkowo 0,328 LY i 0,213 QALY oraz dodatkowymi kosztami z punktu widzenia NFZ – 62,91 tys. PLN; 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 ok. 160 tys. PLN za LY i ok. 250 tys. PLN za QALY z perspektywy NFZ, w horyzoncie 6 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Wpływ na budżet płatnika

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne 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 i „nowy” – finansowanie PEM ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego w terapii podtrzymującej zaawansowanego/przerzutowego (stadium IIIB/IV) NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Z uwagi na wprowadzenie przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji nowych warunków cenowych odnośnie przedmiotowej technologii, po uwzględnieniu przez analityków Agencji proponowanych cen pemetreksedu oszczędności płatnika publicznego na kosztach pemetreksedu w terapii podtrzymującej w kolejnych latach refundacji dla scenariusza po obniżeniu ceny wyniosą odpowiednio: ok. 7,65, ok. 11,17 oraz ok. 14,35 mln PLN. Koszt całkowity pemetreksedu w terapii podtrzymującej w trzech kolejnych latach refundacji według scenariusza po obniżeniu ceny wyniesie odpowiednio: ok. 20,67; ok. 30,18 oraz ok. 38,77 mln PLN.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że realizacja wariantu bez terapii II rzutu wiąże się z kosztem inkrementalnym z perspektywy NFZ: 0 PLN w kolejnych 3. latach finansowania, a wariantu

dotkowego z oszczędnościami z punktu widzenia NFZ: 25,96 mln PLN, 38,97 mln PLN oraz 50,53 mln PLN w 3. kolejnych latach finansowania.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

Według 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.²

Według francuskiego 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.²

Committee to Evaluate Drugs Cancer Care Ontario (CED-CCO, 2011,) uważa, że 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.²

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.²

Według 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.²

American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2009), w zaleceniach klinicznych zawarło 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.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francuski Haute Autorite de Sante (HAS, 2010), 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.²

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010), 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.²

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010), 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.²

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.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-161/GB/09), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji 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 niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), uzupełnionego zleceniem z dnia 16 marca 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-224/GB/10), oraz rozszerzonego zleceniem z dnia 14 czerwca 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-271/GB/10), a także doprecyzowanego pismami z dnia 9 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-347/GB/10), z dnia 24 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-355/GB/10), 5 stycznia 2011 r. (znak: MZ-PL-460-8365-362/GB/11), 16 marca 2011 r. (znak: MZ-PL-460-8365-398/GB/11 oraz 9 czerwca 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-7686-60/MA/11). Podstawą podjęcia działania w wyżej wymienionym zakresie jest art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz uzyskanie stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 46/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®) (w terapii podtrzymującej).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 46/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®) (w terapii podtrzymującej).
2. Raport AOTM-OT-0397 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Pemetreksed (Alimta®) w terapii podtrzymującej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.