

Rekomendacja nr 34/2011

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 „II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”

Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż produkt leczniczy pemetreksed w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej zgodnie z wnioskowanym programem zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup randomizowanego badania klinicznego (RCT) porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetakselem w II linii leczenia w subpopulacji chorych z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym. Nie wykazano natomiast takiego efektu w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Wykazano również lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki), w porównaniu z chorymi leczonymi docetakselem. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu propozycji cenowych przyjętych przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji.

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 gruczołowy (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 powierzchniowego 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.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Rekomendacja Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) z 2010 r. podkreśla, że „udowodnioną aktywność w leczeniu chorych po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, wykazują docetaxel i pemetreksed, których skuteczność jest podobna”. Schematy te różnią się natomiast profilem toksyczności. Podczas stosowania pemetreksedu konieczne jest podawanie witaminy B12 i kwasu foliowego. Kliniczna korzyść związana z chemioterapią II linii dotyczy głównie chorych z odpowiedzią na pierwszorazowe leczenie, pozostających w dobrym stanie ogólnej sprawności, z mniejszą masą nowotworu i dłuższym niż 3 miesiące czasem od zakończenia chemioterapii I linii do wystąpienia progresji. Nieco lepsze efekty uzyskuje się także u kobiet i u chorych na niepłaskonabłonkowe typy raka”.²

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

W rekomendacji z 2007 r. PTO również rekomendowało terapię pemetreksedem, jako alternatywną metodę leczenia dla docetakselu, jednak nie poruszano tam kwestii typu histologicznego nowotworu.²

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 zdrowotnych.²

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, 2009), uważa, że „monoterapia drugiej linii z wykorzystaniem docetakselu lub pemetreksedu stanowi jedną z możliwości leczenia i u starannie dobranych chorych prowadzi do uzyskania okresowego ustąpienia dolegliwości oraz wydłużenia życia w porównaniu z przeżyciem osiąganym w następstwie stosowania wyłącznie aktywnego leczenia objawowego. Wiele zagadnień związanych z leczeniem drugiej linii u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wymaga wyjaśnienia (np. optymalny czas leczenia, ponowne stosowanie leków użytych w ramach wcześniejszej chemioterapii, najlepsze wykorzystanie leków celowanych) i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych w celu uzyskania poprawy rokowania chorych.”²

Polska Unia Onkologii (PUO, 2009) uważa, że „u wybranych chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (ponowne zastosowanie pierwotnego schematu, docetakselu, pemetreksedu lub erlotynibu). Leczenie to dotyczy wyłącznie chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszego leczenia. Stosowanie pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia może dotyczyć chorych na nowotwór o histologii innej niż raka płaskonabłonkowego.”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).²

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania:

- u nie leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzyzłoniakiem płucnej,
- 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

Wskazanie, którego dotyczy wniosek Ministra Zdrowia to druga linia leczenia 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 płąt górny płuca lub oskrzele płątowe górne, C34.2 płąt środkowy płuca lub oskrzele płątowe środkowe, C34.3 płąt dolny płuca lub oskrzele płątowe dolne, C34.8 zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, C34.9 oskrzele lub płuco, nie określone; C45.X międzybłoniak: C45.0 międzybłoniak opłucnej, C45.1 międzybłoniak otrzewnej, C45.2 międzybłoniak osierdzia, C45.7 międzybłoniak innych umiejscowień, C45.9 międzybłoniak, nie określony.²

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

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.

Producent oszacował populację pacjentów ze wskazaniem leczenia w II linii niepłaskonabłonkowego raka płuc na poziomie 2 398.²

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 II linii leczenia 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*.

Efektywność kliniczna

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

- Pemetreksed vs docetaksel

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

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

W subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu zaobserwowano znajdującą się na pograniczu istotności statystycznej różnicę na korzyść pemetreksedu względem docetakselu w przypadku OS (mediana 9,3 vs 8,0 miesięcy, HR zgonu: 0,78 [0,61; 0,997], p=0,048) i brak statystycznie istotnych różnic w przypadku PFS i OR. Dla pozostałych punktów końcowych nie są dostępne wyniki subpopulacji z niepłaskonabłonkowym typem NDRP.²

- Pemetreksed vs erlotynib

Porównanie efektywności klinicznej pemetreksedu z erlotynibem prowadzono według abstraktu konferencyjnego ASCO – Vamvakas 2010, u pacjentów przyjmujących chemioterapię w II linii leczenia uzupełnioną o odnalezioną prezentację Vamvakas 2010, stanowiącą rozwinięcie i uzupełnienie abstraktu konferencyjnego ASCO Vamvakas 2010. Ze względu na ograniczoną dostępność danych badania RCT Vamvakas 2010 i niską wiarygodność badania obiektywne porównanie skuteczności klinicznej pemetreksedu z erlotynibem w terapii II linii niedrobnokomórkowego raka płuca nie jest aktualnie możliwe.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Informacje uzyskane z raportu:

- Pemetreksed vs docetaksel

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

- Pemetreksed vs erlotynib

Według prezentacji Vamvakas 2010 u pacjentów przyjmujących chemioterapię w II lub III linii leczenia, w analizie bez podziału na typy histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca, w grupie przyjmującej pemetreksed zaobserwowano w porównaniu do grupy przyjmującej erlotynib statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły następujące działania niepożądane: neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmęczenie. Natomiast przypadki wysypki odnotowano tylko w grupie przyjmującej erlotynib.²

Efektywność kosztowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania pemetreksedu w leczeniu II linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, będących w stadium choroby IIIB lub IV, w odniesieniu do monoterapii docetakselem w warunkach polskich.²

W przeprowadzonej z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia dla 3-letniego horyzontu czasowego analizie kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności wykazano, że stosowanie pemetreksedu w terapii II rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, jest kosztowo-efektywne, ale nie jest kosztowo-użyteczne w porównaniu do stosowania docetakselu (koszt zyskanego roku życia jest nieznacznie niższy od założonego proggu użyteczności kosztowej, natomiast koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu jest wyższy od tej wartości).²

Na podstawie danych z analizy wpływu na system opieki zdrowotnej, w której uwzględniono komparatory tj. erlotynib i winorelbinę wykonano zestawienie kosztów dla ww. produktów leczniczych oraz pemetreksedu.²

Założono maksymalną liczbę cykli terapii pemetrekselem i winorelbiną równiej 6 oraz erlotynibem równej 52 (wg wytycznych klinicznych).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, że stosowanie pemetreksedu zamiast docetakselu w leczeniu II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, wiąże się z:

- kosztem wynoszącym ponad 50,83 tys. PLN za zyskany dodatkowy rok życia (LYG),
- kosztem ok. 89,55 tys. PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu (QALY)

w horyzoncie 3 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Odpowiednio, leczenie II rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa z zastosowaniem pemetreksedu jest o ponad 38,2 tys. PLN droższe od terapii winorelbiną oraz o 270,5 tys. PLN tańsze od terapii erlotynibem.²

Wpływ na budżet płatnika

Analizę wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczoną przez producenta wykonano w celu oceny konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego pemetrekselem ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego w terapii II rzutu zaawansowanego (stadium IIIB i IV) niedrobnokomórkowego raka płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa w warunkach polskich w porównaniu do sytuacji istniejącej, w której produkt leczniczy pemetrekselem jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów w ww. wskazaniu.²

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że zastąpienie scenariusza istniejącego, w którym produkt leczniczy Alimta® jest finansowany ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, nowym scenariuszem zakładającym finansowanie produktu leczniczego Alimta® w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia w terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa nie wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego.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, że koszt refundacji w kolejnych latach w scenariuszu po obniżeniu ceny pemetreksedu wyniesie odpowiednio ok. 63 mln PLN, ok. 65,5 mln PLN oraz ok. 66 mln PLN, co spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości ok. 6,7 mln PLN w każdym kolejnym roku refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

European Society for Medicines in Oncology (ESMO 2010, 2009), rekomenduje w II i III linii leczenia terapię docetakselem i gefitynibem, a także terapię pemetrekselem, ale tylko w grupie pacjentów z nowotworem niepłaskonabłonkowym. Według rekomendacji leczenie II linii zmniejsza symptomy związane z chorobą i przedłuża przeżycie pacjentów. W rekomendacji z 2009 r. oprócz pemetreksedu i docetakselu polecano erlotynib, nie wymieniano natomiast gefitynibu. Zwracano również uwagę na konieczność właściwego wyselekcjonowania pacjentów do danego schematu leczenia.²

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC, 2010), rekomenduje stosowanie pemetreksedu, erlotynibu lub docetakselu. Wskazuje na konieczność odpowiedniej selekcji pacjentów do leczenia II i III linii.²

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) i International Society for Geriatric Oncology (SIOG, 2010), w rekomendacji dotyczącej populacji pacjentów powyżej 70 roku życia EORTC i SIOG rekomendują pemetrekselem i erlotynib w drugiej linii leczenia NDRP. Zwracają

jednak uwagę na brak danych prospektywnych odnośnie drugiej linii leczenia NDRP u osób starszych oraz na to, że obniżanie się wraz z wiekiem sprawności nerek może wpływać na farmakodynamikę i farmakokinetykę pemetreksedu i innych leków.²

International Panel of Experts (IPE, 2008), rekomenduje pemetreksed, jako lek o skuteczności porównywalnej z docetakselem, ale o korzystniejszym profilu toksyczności. W rekomendacji zwrócono uwagę na to, że badanie Hanna 2004 początkowo zaprojektowano, jako badanie mające wykazać przewagę pemetreksedu nad docetakselem (badanie typu *superiority*), dopiero w załączniku do protokołu nastąpiła zmiana na badanie *non-inferiority*.²

Česká onkologická společnost (ČOS ČLS JEP, 2009), rekomenduje stosowanie pemetreksedu, erlotynibu lub docetakselu.²

We Francji Onco Centre (OC, 2009), rekomenduje stosowanie pemetreksedu w monoterapii NDRP o charakterze przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym i histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa; Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques (OMIT Bretagne – Pays de la Loire – 2008, 2007), rekomenduje stosowanie preparatu pemetreksed w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego oraz z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. W Prescrire – 2005 rekomendację sygnowano, jako „nic nowego”, gdyż nie wykazano przewagi terapii pemetreksedem nad terapią docetakselem, przy zbyt małej ilości danych na temat profilu bezpieczeństwa tych dwóch leków. Prescrire nie rekomenduje zastępowania docetakselu przez pemetreksed w drugiej linii leczenia.²

W Hiszpanii Institut Catala d'Oncologia (ICO, 2005), rekomenduje monoterapię pemetreksedem w leczeniu NDRP w stadium lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym u pacjentów po wcześniejszej chemioterapii taksanami lub u których występuje wysokie ryzyko toksyczności hematologicznej związanej z docetakselem.²

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2007) nie rekomenduje stosowania pemetreksedu w lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej postaci NSCLC. Dostępne dowody kliniczne – badanie RCT formalnie nie wykazało, iż jest to opcja o efektywności wyższej niż inne dostępne w leczeniu II rzutu NSCLC preparaty. Uzyskane korzyści nie przekładają się na istotny efekt terapeutyczny taki, jak oczekiwany czas przeżycia oraz jakość życia. Pemetreksed jest mniej efektywny kosztowo w porównaniu z docetakselem lub leczeniem objawowym (best supportive care – BSC). Nie zaleca się rutynowego stosowania pemetreksedu w ramach NHS.²

We Włoszech Unità di valutazione dell'efficacia del farmaco (UVEF, 2009, 2005), rekomenduje stosowanie pemetreksedu wyłącznie w przypadku precyzyjnego określenia typu histologicznego nowotworu. W rekomendacji powołano się na francuskie raporty HAS z 2009 roku oraz z 2007.

W raportach z 2007 nie wykazywano istotnej klinicznie różnicy w stosowaniu pemetreksedu lub docetakselu jeśli leki nie były stosowane konkretnie w histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. W rekomendacji z 2005 roku stosowanie pemetreksedu ograniczono wyłącznie do leczenia drugiej linii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia neutropenii z gorączką.²

W Kanadzie Alberta Health Services (2008), rekomenduje stosowanie pemetreksedu w paliatywnej chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuc; Cancer Care Nova Scotia (CCNS, 2007), rekomenduje stosowanie pemetreksedu u pacjentów, którzy nie mogą stosować docetakselu. Pemetreksed wykazuje odmienny profil toksyczności niż docetaksel, w tym mniejsze objawy neutropenii, łysienia, neuropatii obwodowej i biegunki.²

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2011) w USA rekomenduje monoterapię docetakselem, erlotynibem lub pemetreksedem u pacjentów w dobrym stanie sprawności - ECOG PS 0-2, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po I linii leczenia. W porównaniu z docetakselem pemetreksed ma podobną medianę przeżycia, ale jest mniej toksyczny. Pemetreksed jest rekomendowany u pacjentów z rakiem gruczołowym lub wielkokomórkowym, nie jest rekomendowany u pacjentów z nowotworem o utkaniu płaskonabłonkowym.²

American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2009) Clinical Practice rekomenduje pemetreksed w leczeniu drugiego rzutu NSCLC ze wskazaniem na pacjentów, u których po leczeniu pierwszego rzutu pochodnymi platyny nastąpiła progresja.²

Pharmacy Benefits Management (PBM, 2005) rekomenduje zastosowanie pemetreksedu w II linii leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Jakkolwiek nie wykazano, aby pemetreksed był skuteczniejszy od docetakselu, a dłuższy czas przeżycia pacjentów leczonych pemetreksedem wiązało się z większym odsetkiem pacjentów poddanych dalszej chemioterapii niż w grupie leczonej docetakselom, podobna odpowiedź na leczenie i mniejsza toksyczność pemetreksedu wydają się przemawiać za stosowaniem tego preparatu w II linii leczenia. Pacjent powinien spełniać następujące kryteria: stadium IIIB lub IV NSCLC bez przerzutów do mózgu, uprzednia chemioterapia, właściwe funkcjonowanie nerek, brak stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs), brak wysięku opłucnowego, dobry stan sprawności (ECOG PS 0-2), zdolność do stosowania suplementacji witaminami.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Haute Autorite de Sante (HAS, 2008), Commission de la Transparence rekomenduje finansowanie pemetreksedu w grupie pacjentów ze zmianami nowotworowymi o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, jako leczenia stosowanego w warunkach szpitalnych. Równocześnie zwraca uwagę, że preparat ten w rekomendowanym wskazaniu nie wnosi nic nowego w porównaniu z docetakselom. W 2005 r. rekomendowano stosowanie preparatu pemetreksed w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego, po wcześniejszej chemioterapii.²

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2008), rekomenduje finansowanie pemetreksedu we wnioskowanym wskazaniu z zawężeniem populacji do pacjentów ze zmianami nowotworowymi o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, co uzasadniono wynikami retrospektywnej analizy rekomendowanej subpopulacji, która wykazała większą o 1,3 miesiąca medianę czasu przeżycia w grupie pemetreksedu. Dodatkowo rekomendację ograniczono do pacjentów w dobrej kondycji, którzy jako alternatywę mogą otrzymać leczenie docetakselom. Podkreślono fakt, iż efektywność kliniczna pemetreksedu jest porównywalna z innymi preparatami stosowanymi w leczeniu II rzutu NDRP przy lepszym profilu bezpieczeństwa.

Wcześniejsze dwie rekomendacje (styczeń 2007, styczeń 2008), nie wyodrębniały subpopulacji pacjentów i były negatywne, odpowiednio ze względu na brak uzasadnienia ekonomicznego opartego na wynikach badań klinicznych oraz fakt, iż przedstawione uzasadnienie nie było wystarczająco mocne.²

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2004), rekomenduje finansowanie pemetreksedu w oparciu o analizę minimalizacji kosztów porównującą pemetreksed i docetaksel w dawkach o podobnej efektywności. W całkowitym koszcie pod uwagę powinny być wzięte koszty towarzyszące przygotowaniu do leczenia i koszty podania chemioterapii.²

W Kanadzie Ministry of Long-Term Care, Ontario Public Drug Programs, Committee to Evaluate Drugs (CED, 2008), nie rekomenduje finansowania pemetreksedu w ramach Cancer Care Ontario's New Drug Funding Program, ze względu na brak różnic w przeżyciu pacjentów leczonych pemetreksedem i pacjentów leczonych docetakselom. W rekomendacji zwrócono uwagę, że leczenie pemetreksedem dawało mniej skutków ubocznych, ale nie przekładało się to na istotną poprawę jakości życia. Zatem wyższy koszt pemetreksedu niż koszt alternatywnych terapii wydaje się nie mieć uzasadnienia. Finansowanie pemetreksedu może być rozważone w przypadku znacznego obniżenia ceny leku.²

Nowozelandzki Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, 2007), nie rekomenduje finansowania pemetreksedu we wnioskowanym wskazaniu, gdyż nie wykazano dodatkowych korzyści względem docetakselu, który jest już refundowany w leczeniu drugiego rzutu NDRP.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-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-PLE-460-8365-224/GB/10), oraz rozszerzonego zleceniem z dnia 14 czerwca 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-271/GB/10), a także doprecyzowanego pismami z dnia 9 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-347/GB/10), z dnia 24 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-355/GB/10), 5 stycznia 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-362/GB/11), 16 marca 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8365-398/GB/11 oraz 9 czerwca 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-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 45/2011 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 drugiej linii leczenia).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/2011 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 drugiej linii leczenia).
2. Raport AOTM-OT-0443 w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Pemetreksed (Alimta®) w II linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.