



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

Alimta (pemetreksed)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie niedrobnokomórkowego raka
płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-23/2014

Data ukończenia: 25.09.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly Polska Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AE – Analiza Ekonomiczna

AEs – (ang. adverse events) – zdarzenia niepożądane

Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AK – Analiza Kliniczna

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet

bd – brak danych

BSC – (ang. best supportive care) – leczenie objawowe

CD – cena detaliczna

CR – (ang. complete response) odpowiedź całkowita

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CHT – chemioterapia

CI – (ang. confidence interval) – przedział ufności

CZN – cena zbytu netto

DDD – (ang. defined daily dose) – zdefiniowana dawka dzienna

EGFR – (ang. epidermal growth factor)

EQ-5D – (ang. EuroQol 5 Dimensions questionnaire) - kwestionariusz oceny jakości życia

ERL – erlotynib

HR – (ang. hazard ratio) – hazard względny

HTA – (ang. Health Technology Assessment) – ocena technologii medycznych

ICD – (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

ICUR – (ang. incremental cost-utility ratio) – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów

ITT – (ang. intention-to-treat analysis) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. mean difference) – średnia różnica

nd – nie dotyczy

NDRP/NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. Non-small-cell lung carcinoma)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OS – (ang. overall survival) – przeżycie całkowite

p.o. – (łac. per os) – doustnie

PEM - pemetreksed

PFS – (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji choroby

PKB p.c. – Produkt Krajowy Brutto per capita

PLC – placebo

PO – poziom odpłatności

PR – (ang. partial response) odpowiedź częściowa

QALY – (ang. quality-adjusted life year) – lata życia skorygowane o jakość

RCT – (ang. randomized controlled trial) – kontrolowane badanie z randomizacją

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RR – (ang. relative risk) – ryzyko względne

SAEs – (ang. serious adverse events) – ciężkie zdarzenia niepożądane

SD – (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe

TEAE – (ang. treatment-emergent adverse events) – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WLF – wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	16
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	21
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.1. Kryteria włączenia/wykluczenia	21
3.3.1.2. Strategia wyszukiwania	22
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	23
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	27
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
3.3.4. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	33
4. Ocena analizy ekonomicznej	35
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	35
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	35
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	41
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	41
4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	41
4.4.3. Obliczenia własne agencji	42

5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	43
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	46
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	46
5.3.2. Obliczenia własne agencji	46
6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	48
6.1. Obliczenia własne agencji.....	49
7. Uwagi do programu lekowego	50
8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	53
9. Opinie ekspertów.....	54
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	55
11. Kluczowe informacje i wnioski	56
12. Źródła.....	59
13. Załączniki	61

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (dd.mm.rrrr) i znak pisma zlecającego

- 31.07.2014 r; MZ-PLR-460-12499-1151/LP/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg, kod EAN 5909990080205
 - Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, kod EAN 5909990009664
- Wnioskowane wskazanie:
„w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem.”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg, kod EAN 5909990080205 – ██████████
- Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, kod EAN 5909990009664 – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- Analiza problemu decyzyjnego
- Analiza kliniczna
- Analiza ekonomiczna
- Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- Analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Netherland B.V.
Grootslag 1-5
3991 RA Houten
Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o. o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa
Polska

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 31.07.2014 r., znak MZ-PLR-460-112499-1151/LP/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg, kod EAN 5909990080205
- Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, kod EAN 5909990009664

Wskazanie zawarte we wniosku refundacyjnym to: „w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem.”

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, leki mają być finansowane w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 22.08.2014 r., znak AOTM-OT-4351-23(11)/ER/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 25.08.2014 r., znak MZ-PLR-460-21046-5/MG/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 08.09.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-460-196/MG/14, do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4 - 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED]
[REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa . Kraków, styczeń-marzec 2014 rok.
- Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4 - 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED],
Analiza kliniczna, Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa . Kraków, styczeń- kwiecień 2014 rok.
- Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4 - 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED], Analiza ekonomiczna. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa. Kraków, marzec 2014 rok.
- Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4- 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED], Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa. Kraków, marzec 2014 rok.
- Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4 - 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa. Kraków, marzec 2014 rok.

- Uzpełnienia wymagań minimalnych, pismo znak MZ-PLR-4610-196/MG/14

Przedłożone w ramach uzupełnień wymagań minimalnych analizy, nie zostały uzupełnione o wszystkie, wskazane w piśmie wymagania. Poniżej przedstawiono wymagania które nie zostały uzupełnione.

Tabela 1. Braki formalne analiz wnioskodawcy (zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją, w której technologia ma być refundowana. (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności przedłożona analiza kliniczna obejmuje jedynie populację pacjentów poddawanych leczeniu podtrzymującemu, podczas gdy uzgodniony program lekowy obejmuje dodatkowo zmianę warunków realizacji programu w zakresie zarówno I jak i w szczególności II linii (tu w szczególności zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, czasu leczenia w programie oraz kryteriów wyłączenia z programu).	W związku z brakiem przedłożenia analiz dla całej populacji wskazanej w programie lekowym, nie było możliwe przeprowadzenie ich weryfikacji. Zweryfikowano jedynie analizy dla populacji pacjentów poddanych podtrzymującemu leczeniu typu „continuous maintenance”.
W związku z faktem, iż uzgodniony program lekowy obejmuje dodatkowo zmianę warunków realizacji programu w zakresie zarówno I jak i w szczególności II linii (tu w szczególności zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, czasu leczenia w programie oraz kryteriów wyłączenia z programu) brak jest analizy ekonomicznej dla w/w wskazań (§ 5. ust. 1 Rozporządzenia). W związku z brakiem w/w analizy nie spełnione są również pozostałe wymagania minimalne (§ 5. ust. 2-12 Rozporządzenia), a także brak jest analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dla w/w wskazań (§ 6. ust. 1 Rozporządzenia). W związku z brakiem w/w analizy nie spełnione są również pozostałe wymagania minimalne (§ 6. ust. 1-6 Rozporządzenia).	W związku z brakiem przedłożenia analiz dla całej populacji wskazanej w programie lekowym, nie było możliwe przeprowadzenie ich weryfikacji. Zweryfikowano jedynie analizy dla populacji pacjentów poddanych podtrzymującemu leczeniu typu „continuous maintenance”.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Alimta (pemetreksed) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Poniżej przedstawiono stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanej technologii:

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące technologii wnioskowanej

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Pemetreksed	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 46/2011 z dnia 9 czerwca 2011r.	„Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w terapii podtrzymującej) z wykazu świadczeń gwarantowanych. <u>Uzasadnienie</u> W opinii Rady 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 PTO zaleca jedynie rozważenie leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.”
Rekomendacja nr 35/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.	„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. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, 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.”

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie dotyczy.¹

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne DRP, który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;

¹ W związku z brakiem technologii alternatywnych możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu (poza obserwacją/leczeniem objawowym).

- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) - (brodawkowaty, jasnokomórkowy, z drobnych komórek, podstawnokomórkowy); główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złuszczają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny;
- gruczołowy (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – (zrazikowy, brodawkowaty, oskrzelikowo-pęcherzykowy – bez/z wydzielaniem śluzu, mieszany bez/z wydzielaniem śluzu, nieokreślony, lity z wydzielaniem śluzu, gruczołowy z podtypami mieszanymi i odmianami, tj.: torbielakogruczolak śluzowy, syngnetowatokomórkowy, jasnokomórkowy); najczęściej w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc). W mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet; zrazikowy, brodawkowaty, oskrzelikowo-pęcherzykowy – bez/z wydzielaniem śluzu, mieszany bez/z wydzielaniem śluzu, nieokreślony, lity z wydzielaniem śluzu, gruczołowy z podtypami mieszanymi i odmianami, tj.: torbielakogruczolak śluzowy, syngnetowatokomórkowy, jasnokomórkowy
- wielkomórkowy (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) - (z cechami neuroendokrynności, mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, podstawnokomórkowy, lymphoepithelioma, jasnokomórkowy, z fenotypem prążkowanokomórkowym); różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku; rak mięsakowy
- nowotwory typu śliniankowego - (śluzowo-naskórkowy, gruczołowo-torbiowaty, inne)

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca.

[Źródło: PTOK 2013, Wysocka 2010, Szczeklik 2013]

Patomechanizm

NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój NDRP to m.in. mutacje genu EGFR (silna ekspresja białka EGFR oraz amplifikacja lub mutacja somatyczna w domenie tyrozynowej) oraz KRAS.

[Źródło: PTOK 2013]

Obraz kliniczny

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo.

1. Objawy ogólnoustrojowe: postępująca utrata masy ciała i osłabienie, występują późno.
2. Objawy związane z miejscowym wzrostem: kaszel – najczęstszy objaw (u palaczy tytoniu często zmiana charakteru kaszlu), duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc (zwłaszcza w tej samej lokalizacji); zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera (guz w szczycie płuca), zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu serca i osierdza), chrypka w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego; objawy przedmiotowe zmian w płucach.
3. Objawy związane z przerzutami: powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból (lub bolesność uciskowa) kości, rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe; w razie przerzutów w OUN – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczką.
4. Zespoły paranowotworowe:
 - endokrynologiczne – zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół rakowiaka, hiperkalcemia i in.
 - nerwowo-mięśniowe – neuropatie obwodowe, encefalopatia, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe
 - skórne – rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, SLE, twardzina układowa

- kostne – osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate
- naczyniowe – wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza, układowe zapalenie naczyń
- hematologiczne – niedokrwistość, DIC.

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak charakterystyczne wyłącznie dla nowotworu płuca, stąd NDRP nierzadko diagnozowany jest już w III lub IV stopniu zaawansowania. Jest to przyczyną złego rokowania chorych na NDRP. Ponadto, zaawansowane stadium choroby (m.in. IV stopień wg TNM) uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia.

[Źródło: Szczeklik 2013, PTOK 2013]

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2001-2010.

Tabela 3. Zachorowalność na raka płuca w Polsce do 2010 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Mężczyźni	15454	15173	15762	15705	15248	15157	14659	14130	14703	14794
Kobiety	4242	4380	4781	4610	4797	5075	5250	5319	5900	6038
Ogółem	19696	19553	20543	20315	20045	20232	19909	19449	20603	20832

Tabela 4. Umieralność na raka płuca w Polsce do 2010 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Mężczyźni	16351	16689	16301	16523	16522	16623	16556	16855	16354	16187
Kobiety	4218	4519	4688	4627	4933	5108	5552	5623	5945	6161
Ogółem	20569	21208	20989	21150	21455	21731	22108	22478	22299	22348

Rak płuca stanowi ok. 1,2 mln zachorowań i około 1,1 mln zgonów. Również w Polsce jest to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn oraz drugi co do częstości występowania u kobiet. Zgodnie z danymi przedstawionymi w KRN w 2010 roku rak płuca występował u 14 794 mężczyzn oraz 6 038 kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynoszą 53 oraz 17 na 100 000, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet; natomiast standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły w 2010 roku odpowiednio 58,4 oraz 16,4 na 100 000 osób.

[Źródło: KRN 2010, Szczeklik 2013]

Tabela 5. Oszacowanie populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„Wskazania do stosowania podtrzymującego leczenia pemetreksedem chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii indukującej z cisplatyną i pemetreksedem mogą dotyczyć – po uwzględnieniu wskaźników epidemiologicznych oraz charakterystyki klinicznej i przeciwwskazań do chemioterapii – około 800 osób rocznie w Polsce.”

Etiologia

Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka płuca zalicza się:

- aktywne palenie tytoniu (ryzyko zachorowania: 92% u mężczyzn i 68% u kobiet);
- bierne palenie tytoniu;
- ekspozycja na azbest i związki węglowodorowe;
- kontakt z niektórymi metalami (Ni, Cr, As, Cd, Pb) i krzemionką;

- promieniowanie jonizujące (w wyniku narażenia na metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu – głównie radon);
- nienowotworowe choroby płuc (tj. POChP, zwłóknienie płuc, pylica, gruźlica);
- czynniki genetyczne (polimorfizm genów odpowiedzialnych za metabolizm karcynogenów zawartych w dymie tytoniowym i naprawę DNA skutkuje różną skłonnością do rozwoju raka)

Ponadto literatura wśród czynników ryzyka zachorowania na raka płuca wymienia również: dietę oraz warunki społeczno-ekonomiczne, jednakże ich bezpośredni wpływ na częstość występowania raka płuca nie został dotychczas potwierdzony.

[Źródło: Jassem i Krzakowski 2009; PTOK 2013]

Diagnostyka

Celem diagnostyki raka płuca jest histologiczne rozróżnienie pomiędzy rakiem drobnokomórkowym a niedrobnokomórkowym oraz ocena jego zaawansowania.

Diagnostyka obejmuje ustalenie rozpoznania oraz określenie stopnia zaawansowania raka płuca.

Badania pomocnicze:

1. Badania obrazowe: RTG klatki piersiowej
2. Badania cytologiczne: płwociny płynu z jamy opłucnej, popłuczyn oskrzelowych, materiału z BAC przezoskrzelowej lub transtorakalnej
3. Bronchofiberoskopia
4. Inne metody: BAC lub badanie histologiczne obwodowych węzłów chłonnych z podejrzeniem przerzutu (nadobojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych), wzziernikowanie śródpiersia (mediastinoskopia), wideotorakoskopia. Jeśli ww. wymienione metody nie pozwalają ustalić rozpoznania → niezbędna jest torakotomia.
5. Badania laboratoryjne: markery nowotworowe w surowicy (ich kliniczna użyteczność jest ograniczona): antygen rakowo-zarodkowy (CEA, wszystkie postaci raka), fragment CK 19 cytokeratyny (CYFRA 21.1, rak płaskonabłonkowy), swoista enolaza neuronowa (NSE, rak drobnokomórkowy).

[Źródło: Jassem i Krzakowski 2009]

Leczenie

O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena zaawansowania choroby. 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. 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).

Chorych w stopniu I, II i części w stopniu IIIA poddaje się leczeniu chirurgicznemu (doszczętna resekcja płuca), rozważona może być także radioterapia czy chemioterapia pooperacyjna, ewentualnie przedoperacyjna. Gorzej rokujący pacjenci w stopniu IIIA oraz lepiej rokujący pacjenci w stopniu IIIB powinni otrzymać radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie pacjentów gorzej rokujących w stopniu IIIB oraz w stopniu IV ma charakter wyłącznie paliatywny i stosuje się u nich chemioterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku pacjentów EGFR-pozytywnych, paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe. W pierwszoliniowym leczeniu systemowym zazwyczaj wykorzystuje się schematy chemioterapii oparte na związkach platyny.

Do leczenia systemowego o założeniu paliatywnym kwalifikuje się pacjentów z chorobą zaawansowaną w stopniu IV (przerzuty odległe) lub III (u których nie ma możliwości leczenia miejscowego). W odrębny sposób należy traktować chorych z pojedynczym resekcyjnym przerzutem przy możliwościach leczenia operacyjnego również ogniska pierwotnego, wówczas należy chorego poddać najpierw operacji przerzutu i ogniska pierwotnego, a następnie rozważyć chemioterapię o charakterze uzupełniającym.

Leczenie systemowe niedrobnokomórkowego raka płuc obejmuje:

I linię leczenia:

- Schematy oparte na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna), przy obiektywnych przeciwwskazaniach zaleca się stosowanie soli platyny
- Schematy dwulekowe oparte na lekach trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed) – wykazano przewagę dwulekowych schematów chemioterapii nad poprzednio stosowanymi schematami opartymi na trzech lekach. Obserwowano zdecydowane

zwiększenie nasilenia działań niepożądanych, przy braku poprawy efektu terapeutycznego podczas zastosowania schematów opartych na trzech lekach cytostatycznych

- Stosowane obecnie dwulekowe schematy oparte na pochodnych platyny nie różnią się istotnie skutecznością, przy czym u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (rak gruczołowy i rak wielkokomórkowy) skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest nieco skuteczniejsze od skojarzenia z innymi lekami, podczas gdy u chorych na raka płaskonabłonkowego schemat zawierający pemetreksed związany jest z nieco krótszym czasem przeżycia. Podtrzymujące leczenie pemetreksedem pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia, przy czym analiza podgrup wykazała, że korzyść dotyczyła wyłącznie chorych na raka niepłaskonabłonkowego.
- Podanie 3-4 cykli chemioterapii.
- Dodatkowe leki celowane: bewacizumab, cetuksimab

Leczenie podtrzymujące:

- Erlotinib – efektywność w monoterapii jak i w połączeniu z bewacizumabem, zastosowanie u chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii (w przypadku potwierdzonej mutacji aktywującej genu EGFR)
- Podtrzymujące leczenie pemetreksedem jako kontynuację paliatywnej chemioterapii I linii można rozważać jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez przetrwałych niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii.

II linię leczenia

- U chorych na raka niepłaskonabłonkowego nieco skuteczniejszy jest pemetreksed, a u chorych na raka płaskonabłonkowego — docetaksel. W doborze chemioterapii należy uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed — wyłącznie rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel — każdy typ NDRP). Stosowanie pemetreksedu wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.

[Źródło: Jassem, Krzakowski i wsp. 2014; Kołodziej J., Marciniak M., 2010]

Rokowanie:

Większość chorych z zaawansowaną postacią NDRP ma złe rokowania i umiera w ciągu roku od rozpoznania choroby. Jest to jedyny nowotwór złośliwy z porównywalną liczbą zachorowań i zgonów. Wskaźniki 5-letnich przeżyć nie przekraczają 15% (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego ~40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych), a po leczeniu u chorych z ograniczoną postacią raka drobnokomórkowego ~10%. Większość chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca i rozsiałą postacią raka drobnokomórkowego umiera w ciągu 2 lat.

Istotnym elementem w walce z tym nowotworem są szeroko zakrojone działania zmierzające do zmniejszenia narażenia populacji na dym tytoniowy. Jedynie prowadzenie prawidłowego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego uzależnionego od stopnia zaawansowania i zgodnego z obowiązującymi zasadami może poprawić niezadawalające wyniki leczenia. Przyszłość wydaje się obiecująca dzięki nowym lekom, które znajdują się w fazie badań klinicznych i wykazują potencjalną skuteczność w terapii zaawansowanego NDRP.

[Źródło: Kołodziej J. i Marciniak M, 2010, Szczeklik 2013]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 100mg, kod EAN 5909990080205 ▪ Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 500mg, kod EAN 5909990009664
Kod ATC	L01BA04
Postać	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Substancja czynna	Pemetrexed
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>ALIMTA (pemetreksed) to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek.</p> <p>W badaniach in vitro wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie de novo nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20/09/2004
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z cisplatyną, do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. • w monoterapii u leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. mannitol, kwas solny, sodu wodorotlenek) • Kobiety karmiące piersią • Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce
Dawkowanie	<p><u>ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną</u></p> <p>Zalecana dawka produktu ALIMTA wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.</p> <p>Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku)</p> <p><u>ALIMTA w monoterapii</u></p> <p>W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu ALIMTA wynosi 500 mg/m² pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.</p>
Status leku sierocego	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg, kod EAN 5909990080205 – [redacted] ▪ Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, kod EAN 5909990009664 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1034.0, Pemetreksed
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	ND

2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie kryteria kwalifikacji i kryteria wyłączenia z programu pacjentów poddanych leczeniu podtrzymującemu, ponieważ w związku z brakiem przedłożenia analiz dla całej populacji wskazanej w programie lekowym, w analizie weryfikacyjnej odniesiono się jedynie do przedłożonych analiz wnioskodawcy (obejmujących populację otrzymującą leczenie podtrzymujące).

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

1. Kryteria kwalifikacji	<p>1. Kryteria kwalifikacji 1.2. Leczenie podtrzymujące</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych; 2) zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV; 3) ukończenie przez chorego 4 - 6 cykli leczenia pemetreksedem z cisplatyną w ramach I linii leczenia w stadium IIIB lub IV w ciągu ostatnich 42 dni z uzyskaniem stabilizacji procesu chorobowego lub częściowej bądź całkowitej odpowiedzi po ukończeniu chemioterapii I linii; 4) nieobecność objawów niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii indukującej odpowiedź lub stabilizację nowotworu; 5) możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1.; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda- WHO lub ECOG; 8) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub brak cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych spowodowanych przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca z powodu przerzutów do śródkowego układu nerwowego przed włączeniem do programu; 9) nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia); 10) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba granulocytów większa lub równa 1500/mm³, b) liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm³; 11) prawidłowa czynność nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; 12) prawidłowa czynność wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie. 13) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego); 14) brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
---------------------------------	---

Niedrobnokomórkowy rak płuc– leczenie podtrzymujące

3. Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none">1) progresja choroby;2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego bezpośrednim zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;6) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG;7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;8) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.
--	--

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono w oparciu o zalecenia PTOK, NCCN oraz ESMO. Korzystano z najnowszych możliwych wytycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
PTOK 2013 (Polska)	<p>Chemioterapia podtrzymująca powinna być oferowana tylko pacjentom ze stopniem sprawności zdrowotnej PS 0-1 po pierwszej linii chemioterapii. Decyzja o terapii podtrzymującej musi uwzględniać histologię nowotworu, odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z innym lekiem, pozostałą po chemioterapii pierwszego rzutu toksyczność, stopień sprawności zdrowotnej (PS) i preferencje pacjenta.</p> <p>U pacjentów z NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa i stopniu sprawności PS 0-1, poprawa PFS i OS była obserwowana podczas terapii „switch maintenance” (pemetreksed vs placebo) bezpośrednio po 4 cyklach chemioterapii opartych na platynie w I linii leczenia.</p> <p>Leczenie podtrzymujące typu "switch maintenance" z zastosowaniem erlotynibu (wobec porównania z placebo) wykazało korzyści we wszystkich podtypach histologicznych NDRP, z największymi korzyściami PFS i OS u pacjentów z SD po leczeniu I linii.</p> <p>Kontynuacja pemetreksedu po czterech cyklach pierwszego rzutu leczenia cisplatyną i pemetreksedem zalecana jest u pacjentów z NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa.</p>
ESMO 2014 (Europa)	<p>Zastosowanie podtrzymującego leczenia po uzyskaniu obiektywnej korzyści pod wpływem wstępnej CTH może nieznacznie wydłużyć czas życia. Dotychczas nie zdefiniowano kryteriów doboru chorych do leczenia podtrzymującego.</p> <p>U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 wg skali Zubroda-WHO), bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej CTH i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie pemetreksedu. Natomiast u chorych z mutacją w genie EGFR i stabilizacją nowotworu można zastosować erlotynib (dobowa dawka 150 mg).</p> <p>Decyzja o zastosowaniu podtrzymującego leczenia powinna być podejmowana w kontekście wpływu na jakość życia, z uwzględnieniem ryzyka niepożądanych działań i po omówieniu z chorym. Podtrzymujące leczenie należy zakończyć w chwili wystąpienia progresji choroby lub nasilonej toksyczności.</p>
NCCN 2014 (USA)	<p>Wg rekomendacji NCCN leczenie podtrzymujące jest opcją dla wybranych pacjentów z odpowiedzią guza lub stabilną chorobą i nie jest zalecana jako podstawowa terapia dla wszystkich pacjentów (nie jest zalecana dla pacjentów z PS 3-4, z progresją). Wybór odpowiedniej terapii podtrzymującej zależy od wielu czynników (na przykład, typu histologicznego, obecności mutacji lub rearanzacji genowej, stopnia sprawności zdrowotnej).</p> <p>Inicjacja pemetreksedem („switch maintenance”) jest zalecana po 4-6 cyklach chemioterapii opartej na podawaniu platyny w skojarzeniu z innym lekiem u pacjentów z NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa.</p> <p>Kontynuacja leczenia pemetreksedem („continuation maintenance”) jest zalecane u pacjentów z NDRP o histologii innej, niż płaskonabłonkowa, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanzacji ALK.</p> <p>Dodatkowo jako możliwą do zastosowania opcję terapeutyczną wytyczne wymieniają dokładną obserwację pacjentów bez leczenia („close observation”).</p>

Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Kategoria	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	W ramach podtrzymującego leczenia chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii indukującej z cisplatyną i pemetreksedem można rozważać jedynie stosowanie pemetreksedu lub erlotynibu (wyłącznie chorzy z mutacją w genie EGFR)

Kategoria	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Podtrzymujące leczenie pemetreksedem chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii indukującej z cisplatiną i pemetreksedem może zastąpić obserwację .
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	jw.
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Opracowanie „Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego- 2013” wskazuje na możliwość rozważenia u wybranych chorych podtrzymującego leczenia pemetreksedem. (...)
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	jw.

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Alimta jest refundowany (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” - dotyczącego I oraz II linii leczenia, a także znajduje się w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii – w leczeniu wskazań zakwalifikowanych wg kodów ICD-10 jako C45; C45.0; C45.2; C45.7; C45.9.

Obecnie brak jest interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 12. Refundacja produktu leczniczego Alimta

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	LF [zł]	PO
1034.0, Pemetreksed						
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.s.subs.	5909990080205	764,1	802,31	802,31	bezpłatnie
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.s.subs.	5909990009664	3 822,12	4 013,23	4 013,23	bezpłatnie

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
placebo / brak leczenia / leczenie objawowe	„(...) najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z analizowaną interwencją wnioskowaną (...) jest placebo, brak leczenia lub leczenie objawowe. Porównanie stosowania pemetreksedu w analizowanym wskazaniu z podaniem placebo/ brakiem leczenia/ leczeniem objawowym pozwala na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. Ponadto, placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe jest jedynym komparatorem w analizowanym wskazaniu.”	wyбір zasadny

Uwagi analityków Agencji:

Selekcja komparatorów dokonana przez wnioskodawcę została, w opinii analityków Agencji, wykonana w sposób prawidłowy. Ostatecznie wybrany komparator („brak leczenia / leczenie objawowe”) jest zgodny z opiniami ekspertów oraz z wytycznymi praktyki klinicznej.

Rozważany również przez wnioskodawcę erlotynib został, w opinii analityków Agencji, odrzucony słusznie. Ze względu na mechanizm działania, erlotynib zalecany jest u pacjentów z ekspresją EGFR, podczas gdy zapisy uzgodnionego programu lekowego nie obejmują w kryteriach kwalifikacji konieczności wykazania obecności takiej charakterystyki nowotworu u pacjentów.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W AK wnioskodawca zidentyfikował 12 przeglądów systematycznych, w tym 5 z metaanalizą oraz 1 metaanalizę. Publikacje Baldwin 2009, Fuld 2010, Standfield 2011, Fidias 2010, Pallis 2012, Grossi 2012, Vilmar 2011, Qi 2012, Yuan 2012, Cai 2013, Zhang 2011, Zhong 2013, Behera 2012 oraz Scagliotti 2011 nie zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej, ponieważ nie spełniały przyjętych kryteriów włączenia dotyczących populacji (brak zdefiniowania schematu I linii leczenia jako terapii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem).

Analitycy Agencji w wyniku przeszukania baz informacji medycznej dodatkowo zidentyfikowali przegląd systematyczny Pe´rez-Moreno 2014, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pemetreksedu w leczeniu NDRP. Dla wskazania leczenia podtrzymujące autorzy publikacji zidentyfikowali 3 badania, w tym w dwóch z nich (Ciuleanu 2009 oraz Belani 2012) zastosowano terapię podtrzymującą typu „switch maintenance”. Jedynym spełniającym kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy było badanie Paz-Ares 2012. W badaniu Paz-Ares 2012 porównywano stosowanie pemetreksedu + BSC oraz placebo+BSC. Otrzymane wyniki wskazują na wyższą skuteczność pemetreksedu w terapii podtrzymującej. Otrzymany wskaźnik PFS wyniósł 4,1 miesiąca w grupie pemetreksed + BSC oraz 2,6 w grupie placebo + BSC. W żadnej z grup nie osiągnięto CR, wskaźnik PR uzyskało kolejno 3% i 0,6% pacjentów, SD odnotowano u 69% i 59% osób, natomiast progresję choroby u 28% w grupie przyjmującej pemetreksed oraz 39% w grupie kontrolnej. Wyniki leczenia podtrzymującego u pacjentów otrzymujących terapię typu „continuous maintenance” na podstawie przeglądu systematycznego Pe´rez-Moreno 2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki leczenia podtrzymującego typu „continuous maintenance”

Parametr	PEM+BSC	PLC+BSC
PFS [miesiące]	4,1	2,6
CR [%]	0,0	0,0
PR [%]	3	0,6
SD [%]	69	59
Progresja choroby [%]	28	39

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem	b.d.	TAK Komentarz pod tabelą
Interwencja	stosowanie produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w monoterapii jako <u>leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance</u> , (po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, leczenie podtrzymujące kontynuowano z zastosowaniem pemetreksedu)	b.d.	TAK Komentarz pod tabelą
Komparatory	placebo/ brak leczenia/ leczenie objawowe (BSC)	b.d.	TAK Komentarz pod tabelą
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby PFS • czasem przeżycia całkowitego OS, • odsetek odpowiedzi na leczenie (CR, PR) • wskaźnik kontroli choroby; DCR, • odsetek pacjentów z progresją choroby, • ryzyko zgonu, • rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wyst. działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, w poszczególnych stopniach nasilenia), • wyst. działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, • rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, • zgon z powodu działań niepożądanych, • koniecznością redukcji dawki leku z powodu toksyczności leczenia, 	b.d.	TAK Komentarz pod tabelą
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	b.d.	TAK Komentarz pod tabelą
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim, • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, • badania, w których populację docelową stanowili: chorzy 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, • badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania pemetreksedu w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance (czyli po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, leczenie podtrzymujące kontynuowano z zastosowaniem pemetreksedu) względem wybranego komparatora – placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego (BSC), • randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności, • ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad. 	b.d.	TAK Komentarz pod tabelą

Uwagi analityków AOTM:

AK Wnioskodawca obejmuje jedynie populację pacjentów poddawanych leczeniu podtrzymującemu, podczas gdy uzgodniony program lekowy obejmuje dodatkowo zmianę warunków realizacji programu w zakresie zarówno I jak i w szczególności II linii leczenia. Kryteria selekcji populacji, interwencji i komparatora są w opinii analityków Agencji poprawne dla części wnioskowanego wskazania obejmującego leczenie podtrzymujące. Wnioskodawca nie przedstawił kryteriów i nie przeprowadził wyszukiwania dla pozostałych linii leczenia uwzględnionych we wnioskowanym wskazaniu (patrz uzgodniony program lekowy).

Kryteria selekcji obejmujących punkty końcowe, w opinii analityków, mogłyby dodatkowo obejmować pomiar jakości życia, w celu wykazania czy ta nie różni się pomiędzy porównywanymi technologiami. Pominięcie pomiaru jakości życia w ramach kryterium punktów końcowych, może skutkować pominięciem badań w których oceniane były jedynie punkty końcowe w zakresie jakości życia (bez oceny pozostałych wskazanych przez wnioskodawcę w kryteriach punktów).

Wnioskodawca wskazał, poza kryteriami obejmującymi schemat PICOS (pierwszych 5 wierszy w tabeli powyżej), również, jak to określa, „kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych” (ostatni wiersz w tabeli powyżej, „Inne kryteria”). W ramach tych kryteriów wskazano m.in., iż wyszukiwane będą „randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności”. Kryterium to jest sprzeczne z kryterium typu badań wskazanym w wierszu „Typ badań” w tabeli powyżej.

W ramach punktu „kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych” (ostatni wiersz w tabeli powyżej, „Inne kryteria”) wnioskodawca wskazuje również na kryterium „ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad”. W opinii analityków dyskusyjny może być w tym wypadku wybór progu, który dzieli badania na dobre i słabe jakościowo. W większości przypadków w literaturze naukowej autorzy stosują jako próg wartość 2 (tj. badania ocenione na 0 do 2 włącznie są uważane za słabe jakościowo) bądź 3 (badania ocenione na 0 do 3 włącznie są uważane za słabe jakościowo), przy czym zwykle nie stosuje się tego wskaźnika jako kryterium selekcji. Chęć wnioskodawcy do uwzględnienia w przeglądzie badań wysokiej jakości, jest uzasadniona, jednakże w opinii Analityków, kryteria jakościowe powinny być bardziej sprecyzowane (tj. powinny być wyspecyfikowane konkretne elementy badania, które w opinii wnioskodawcy wskazują na jego wysoką jakość).

Wnioskodawca nie wskazał jako kryterium postaci w jakiej dostępna ma być publikacja (pełny tekst, streszczenie, list do redakcji) oraz na podstawie jakich informacji będzie oceniana wiarygodność wewnętrzna badania. Należy zauważyć, iż w przypadku publikacji niepełnotekstowej ocena jakości badania może być utrudniona. W opinii analityków kryteria włączenia do przeglądu powinny obejmować również dostępność co najmniej jednej publikacji pełnotekstowej. Zapewniłoby to bardziej wiarygodne zastosowanie kryteriów dotyczących wiarygodności wewnętrznej badań.

3.3.1.2. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane dla zastosowania pemetreksedu w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance 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 4-6 cykli chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem. Data ostatniego wyszukiwania wskazuje na 01.03.2014 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie zastosowanych haseł. Zastosowano ogólne hasła dotyczące populacji (rak płuca) oraz interwencji (pemetreksed). Zastrzeżenia budzić mogą zastosowane w poszczególnych bazach filtry, które w opinii analityków agencji nie odpowiadają kryteriom włączenia badań do przeglądu. W szczególności dla bazy Embase zastosowano filtry dotyczące jedynie badań z grupą kontrolną, podczas gdy kryteria włączenia obejmują „randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności”.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz Cochrane Library (Wiley) z zastosowaniem haseł dotyczących stosowanych technologii (*cisplatin* and *pemetrexed* and *maintenance*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.09.2014 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę badaniami z randomizacją PARAMOUNT i Mubarak 2012, analitycy Agencji odnaleźli również streszczenie z sesji plakatowej Meshref 2011². Wnioskodawca nie wskazuje w/w badania w liście wykluczonych publikacji, skąd można wnioskować, iż badanie to zostało odrzucone na etapie czytania streszczeń lub w ogóle nie zostało odnalezione przez wnioskodawcę. Należy jednak podkreślić, iż odnaleziony opis badania jest bardzo ubogi. Brak jest m.in. opisu pełnej metodyki badania (jak np. rodzaj randomizacji, itd.) oraz pełnego przedstawienia wyników (wskazano jedynie wynik w postaci względnej, HR = 0.76; 95% CI: 0.42 -1.37; p<0.2, dla PFS).

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne z randomizacją – PARAMOUNT, Mubarak 2012 oraz badanie o akronimie H3E-MC-JMEN.

W opinii analityków badanie H3E-MC-JMEN nie powinno zostać włączone przez wnioskodawcę do przeglądu ze względu na niezgodną populację / interwencję w badaniu. Badanie to dotyczyło zastosowania pemetreksedu w ramach „switch maintenance” podczas gdy wniosek w zakresie leczenia podtrzymującego obejmuje zastosowanie pemetreksedu w ramach „continuous maintenance”.

Charakterystyka badań z randomizacją włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w tabeli poniżej (przedstawiono jedynie badania, w których uczestniczyła populacja zgodna ze złożonym wnioskiem). Pełna charakterystyka badań znajduje się w rozdziale 14.4 AK.

² P3.148 A randomized phase 2 study comparing maintenance pemetrexed (PEM) plus best supportive care (BSC) versus BSC alone following induction treatment with PEM-cisplatin (CIS) in advanced nonsquamous (NONSQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). Meshref M. et al. Journal of Thoracic Oncology, Volume 6, Number 6, Supplement 2, June 2011

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe						
<p>PARAMOUNT (Paz-Ares 2013, Pujol 2014)</p> <p><u>Sponsor:</u> Eli Lilly & Company</p>	<p><u>Metodyka:</u> badanie wielośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy, w układzie grup równoległych,</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12,5 miesiąca (mediana)</p> <table border="1" data-bbox="331 507 792 619"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PEM + BSC</td> <td>359 (populacja ITT)</td> </tr> <tr> <td>PLC + BSC</td> <td>180 (populacja ITT)</td> </tr> </tbody> </table> <p>PEM (500mg/m²) / PLC podawane w 10-minutowym wlewie dożylnym każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z leczeniem objawowym (BSC, tj. kwas foliowy, wit. B12, deksametazon).</p> <p>W razie konieczności dopuszczalna była redukcja dawki PEM.</p>	Interwencja	Liczba pacjentów	PEM + BSC	359 (populacja ITT)	PLC + BSC	180 (populacja ITT)	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie zdiagnozowany zaawansowany niepłaskonabłonkowy NSCLC (stopień IIIB - z wysiękiem opłucnowym i/lub zajęciem węzłów chłonnych nadobojczykowych; lub stopień IV, przed rozpoczęciem I linii, niezakwalifikowany do leczenia) • wcześniejsza radioterapia obejmująca <25% szpiku kostnego (z wyłączeniem naświetlania miednicy) zakończona 30 dni przed włączeniem do badania, • ≥1 jednowymiarowa mierzalna zmiana patologiczna zdefiniowana wg kryteriów RECIST, • wiek ≥18 lat, • stan sprawności (ang. PS, performance status) wg kryteriów ECOG 0 lub 1, • spodziewany czas przeżycia ≥12 tygodni, • prawidłowe funkcjonowanie narządów (rezerwa szpiku kostnego, nerki, wątroba), • stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym, • w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagany negatywny wynik testu ciążyowego wykonany 7 dni przed włączeniem do badania, • stosowanie się do procedur w badaniu głównym i/lub okresie obserwacji, • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności według kryteriów ECOG 0 lub 1, • udokumentowana radiologicznie całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby, • ukończenie 4 cykli chemioterapii w fazie inicjującej, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS), • odsetek odpowiedzi na leczenie (wg skali RECIST), • zgłaszane przez pacjentów efekty zdrowotne (wg skali EQ-5D) • wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, • profil bezpieczeństwa
Interwencja	Liczba pacjentów								
PEM + BSC	359 (populacja ITT)								
PLC + BSC	180 (populacja ITT)								
<p>Mubarak 2012</p> <p><u>Sponsor:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p><u>Metodyka:</u> Randomizowane badanie kliniczne, otwarte, wielośrodkowe, II fazy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy</p> <table border="1" data-bbox="331 1086 792 1198"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PEM + BSC</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table> <p>PEM podawany w dawce 500 mg/m² co 21 dni.</p>	Interwencja	Liczba pacjentów	PEM + BSC	28	BSC	27	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 • oczekiwana długość życia ≥12 tygodni; • stan sprawności według kryteriów ECOG 0 lub 1; • zdiagnozowany (histologicznie lub cytologicznie) niedrobnokomórkowy rak płuc w stopniu IIIB (z wysiękiem opłucnowym i/lub zajęciem węzłów nadobojczykowych) lub IV o histologii innej niż płaskonabłonkowej, przed rozpoczęciem I linii, niezakwalifikowany do leczenia; • brak wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego raka płuca; • klirens kreatyniny ≥45 mL/min na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gault i stężenie kreatyniny w surowicy 1,5 razy poniżej górnej granicy normy; • prawidłowa rezerwa szpiku kostnego i czynność wątroby; • przynajmniej 1 niewymiarowa mierzalna zmiana patologiczna (wg RECIST v. 1.0); • wcześniejsza operacja i radioterapia (ograniczona do 25% szpiku kostnego) była dopuszczalna, jeśli została zakończona minimum 4 tygodnie przed włączeniem do badania. <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odnotowana całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby lub brak informacji (ale bez udokumentowanej progresji choroby); • ukończenie 4 cykli chemioterapii w fazie inicjującej. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji (PFS) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (OS) • 1-roczone przeżycie • wskaźnik zdarzeń niepożądanych • wskaźnik kontroli choroby (DCR) • wskaźnik odpowiedzi na leczenie • profil bezpieczeństwa
Interwencja	Liczba pacjentów								
PEM + BSC	28								
BSC	27								

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej Wnioskodawca włączył 2 randomizowane badania kliniczne, typu superiority, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie we wnioskowanym wskazaniu („continuous maintenance”):

- pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) vs placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) – badanie o akronimie PARAMOUNT,
- pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) vs leczenie objawowe (BSC) – badanie Mubarak 2012,

Badanie PARAMOUNT było badaniem podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym, ocenionym wg wnioskodawcy w skali Jadad na 3 z 5 punktów. Badanie Mubarak 2012 było otwartym, wieloośrodkowym badaniem, które uzyskało w opinii Wnioskodawcy 2 z 5 pkt w skali Jadad. W obydwu badaniach zachowano analizę ITT.

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia badań RCT:

- PARAMOUNT:
 - ograniczona – blokowa – metoda randomizacji;
 - utrata (w trakcie badania) znacznej liczby uczestników;
 - wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 5,0 miesięcy (mediana) oceniane były zarówno przez badacza, jak i niezależnie w ośrodku centralnym, natomiast dla okresu obserwacji wynoszącego 12,5 miesiąca – ocena jedynie przez badacza;
 - 3/5 pkt w skali Jadad, badanie wysokiej jakości wg skali GRADE;
- Mubarak 2012:
 - brak wystarczającego opisu metody przydziału uczestników do poszczególnych grup;
 - brak zamaskowania;
 - niewielka liczba uczestników badania (poniżej 100 osób w ramieniu);
 - utrata (w trakcie badania) znacznej liczby uczestników;
 - nie podano dokładnego okresu obserwacji;
 - 2/5 pkt w skali Jadad, badanie średniej jakości wg skali GRADE;

Ograniczenia dotyczące badań o niższym stopniu wiarygodności (nieopisane w AWA) przedstawiono w AK w rozdziale 12.

W opinii analityków Agencji badanie Mubarak 2012 zostało przez wnioskodawcę ocenione prawidłowo. W publikacji nie przedstawiono szczegółowego opisu randomizacji, a także nie zastosowano zaślepienia.

W opinii analityków Agencji badanie PARAMOUNT powinno uzyskać 4 z 5 punktów w skali Jadad, gdyż odjęte przez Wnioskodawcę punkty dotyczą metody randomizacji, za którą według analityków AOTM powinien zostać przyznany punkt. Zgodnie ze skalą Jadad, zastosowana w badaniu technika minimalizacji należy do metod losowych, w przeciwieństwie do metod pseudolosowych jak przydzielenie naprzemienne bądź na podstawie daty urodzin. Natomiast w opinii analityków Agencji, należy odjąć punkt za opis utraty pacjentów z badania, ponieważ brak jest takiego opisu – przedstawiono jedynie opis powodów przerwania leczenia.

Niezależnie od oceny przez wnioskodawcę badania PARAMOUNT, w ocenie analityków Agencji badanie to charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Przydział pacjentów do grup realizowany był centralnie za pomocą systemu IVRS, z którym łączył się farmaceuta (nie zaś badacz czy pacjent). Charakterystyka obydwu grup była zbliżona. Dość duże różnice dotyczyły jedynie odsetka kobiet i mężczyzn (ok. 6% różnicy pomiędzy grupami PEM i PLC). Zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy do czasu wystąpienia progresji choroby, przy czym ze względu na charakterystyczny (i dobrze poznany) profil bezpieczeństwa pemetreksedu, u części pacjentów i badaczy zaślepienie mogło być nieskuteczne. Przerwanie leczenia z przyczyn innych niż śmierć, progresja czy toksyczność dotyczyło niewielkiej liczby pacjentów (4 w grupie PEM, 0 w grupie PLC), natomiast dość znaczne różnice wystąpiły w przerwaniu leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane (65 dla PEM, 12 dla PLC) oraz decyzję pacjenta (21 dla PEM, 8 dla PLC). Główny punkt końcowy oceniany był w populacji ITT, przy czym wyniki wskazane przez badaczy i niezależny komitet oceniający były zbliżone.

Badanie PARAMOUNT było prowadzone głównie w ośrodkach europejskich, w tym w Polsce, natomiast badanie Mubarak 2012 było prowadzone w Egipcie, Libii oraz Arabii Saudyjskiej. Do ograniczeń wiarygodności zewnętrznej obydwu badań można zaliczyć m.in. stosowane w badaniach schematy leczenia po progresji oraz kryteria selekcji pacjentów do badania.

W zakresie stosowanych w drugiej (po progresji leczenia podtrzymującego) w badaniu PARAMOUNT stosowano głównie erlotynib oraz docetaksel. Docetaksel jest refundowany w Polsce w ramach leków dostępnych w chemioterapii, natomiast refundacja erlotynibu w drugiej linii obejmuje jedynie pacjentów z obecnością mutacji EGFR. Biorąc powyższe pod uwagę wydaje się, iż erlotynib nie będzie stosowany u pacjentów w Polsce tak często jak w badaniu PARAMOUNT. Dla badania Mubarak 2012 nie wskazano jakie leczenie było stosowane w kolejnej linii.

Kryteria selekcji do leczenia podtrzymującego we włączonych do przeglądu badaniach obejmowały ukończenie 4 cykli leczenia indukcyjnego. Natomiast obecnie obowiązujący program lekowy leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca zezwala na stosowanie w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi 6 (CR/PR) lub 4 (inne) cykli leczenia I linii (PEM + CIS).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa wyników została, w opinii analityków Agencji, przeprowadzona prawidłowo. Wnioskodawca przedstawił zarówno wyniki dla poszczególnych grup, jak i wyniki porównań pomiędzy grupami. Gdzie dostępne zostały wskazane zakresy niepewności oszacowań.

Zastrzeżenia analityków budzi jedynie zakres przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Mimo precyzyjnie określonego pytania klinicznego wg schematu PICO, wnioskodawca uwzględnił w przeglądzie dodatkowo wyniki dla populacji niezgodnej z określonym pytaniem klinicznym. Dotyczy to w szczególności wyników dla populacji stosującej PEM w ramach „switch maintenance”, wyników przedstawionych w subpopulacjach, wyników dla całego okresu badania (łącznie z indukcją). Powyższe powodują, iż w dokumencie trudniej będzie odnaleźć, interesujące decydenta wyniki.

Dodatkowo zakres przedstawionych przez wnioskodawcę punktów końcowych jest szerszy niż określony w pytaniu klinicznym. Dotyczy to w szczególności pomiaru jakości życia, jednakże w tym wypadku, zgodnie z uwagami przedstawionymi przy ocenie kryteriów włączenia, w opinii analityków Agencji, punkty te powinny być włączone do analizy.

Jako ograniczenia przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca zwraca uwagę na następujące:

- „(...) zidentyfikowano tylko 2 wiarygodne, randomizowane badania kliniczne (PARAMOUNT, Mubarak 2012 – przyp. analityków Agencji) bezpośrednio porównujące pemetreksed w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) z placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub z leczeniem objawowym (BSC) w analizowanym wskazaniu (leczeniu podtrzymującym typu „continuous maintenance”), dodatkowo uwzględniono badanie (H3E-MC-JMEN – przyp. analityków Agencji) dotyczące leczenia podtrzymującego prowadzonego w ramach strategii typu „switch maintenance”, które nie odpowiadało w pełni założeniom niniejszej analizy z powodu stosowania innych leków w ramach chemioterapii I linii;
- przeprowadzona meta-analiza wyników badań (PARAMOUNT, Mubarak 2012 – przyp. analityków Agencji) ze względu na pewne różnice między nimi objęła jedynie kilka punktów końcowych (...);
- badania RCT włączone do analizy różniły się poziomem wiarygodności, ponieważ według skali Jadad oceniono je w zakresie 2-4 punktów,
- badania różniły się oceną metodyki, wyników i jakości dowodów naukowych w skali GRADE,
- badania o niższej wiarygodności dotyczyły leczenia podtrzymującego typu „continuous maintenance”, ale w ramach chemioterapii I linii stosowano karboplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem, ponadto w badaniach retrospektywnych uwzględniono pacjentów leczonych z zastosowaniem różnych schematów terapii I linii i leczenia podtrzymującego, dlatego omówiono je dodatkowo w ramach niniejszego opracowania,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim”.

Wnioskodawca przeprowadził syntezę ilościową (metaanalizy) wyników dla wybranych punktów końcowych. Podejście to wynikało ze zbliżonej charakterystyki populacji badań Mubarak 2012 i PARAMOUNT oraz istnienia wspólnych punktów końcowych. W ocenie wnioskodawcy agregacja wyników z obu badań możliwa była jedynie w odniesieniu do: rezygnacji z leczenia z powodu progresji choroby, zgonów z powodu raka płuca i zgonów ogółem, które oceniane były w zbliżonym okresie obserwacji.

W opinii analityków Agencji, synteza ilościowa mogłaby obejmować również punkty końcowe typu czas do zdarzenia (PFS, OS). Jednakże w związku z przeważającym wpływem na wyniki metaanaliz wyników badania PARAMOUNT, obliczenia te, nie wpłynęłyby na wnioski z analiz wnioskodawcy.

W zakresie poprawności obliczeń, należy wskazać, iż do metaanalizy wnioskodawca włączył nieprawidłowe dane dotyczące liczby zgonów ogółem w badaniu Mubarak 2012, co prawdopodobnie wynikało z błędnego odczytania danych z publikacji (włączono odsetek zgonów, które były przyczyną rezygnacji z leczenia). Wzięcie pod uwagę prawidłowych liczb zgonów nie wpłynęło na ostateczny wynik metaanalizy. Wnioskodawca w AK przeprowadził także metaanalizę dla rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby. Po analizie treści publikacji Mubarak 2012 i PARAMOUNT analitycy uznali, że podane wyniki odnoszą się do rezygnacji z leczenia z powodu progresji choroby. W dalszej części AWA przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych przez analityków Agencji.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych i okresów obserwacji. Wyniki dla pozostałych znajdują się w analizach wnioskodawcy. Zakres przedstawionych w AWA wyników obejmuje:

- Ocena skuteczności:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),
 - czas przeżycia całkowitego (OS),
 - odsetek odpowiedzi na leczenie (CR, PR) i wskaźnik kontroli choroby (DCR),
 - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby,
 - ryzyko zgonu.
- Profil bezpieczeństwa:
 - AEs (ogółem, ciężkich, poważnych, w poszczególnych stopniach nasilenia),
 - AEs związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacja z udziału w leczeniu z powodu wystąpienia AEs,
 - zgon z powodu AEs (ogółem), AEs prawdopodobnie zw. z zastosowanym leczeniem.

Badanie PARAMOUNT (Paz-Ares 2013; Pujol 2014)

Do badania o akronimie PARAMOUNT włączono pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stopniu zaawansowania IIIB lub IV. Badanie obejmowało dwie fazy: nierandomizowaną fazę leczenia indukującego, w czasie której pacjenci włączeni do badania ukończyli 4 cykle chemioterapii: cisplatyną w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała, oraz randomizowaną fazę leczenia podtrzymującego, do której włączono pacjentów, którzy ukończyli I fazę leczenia, u których stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby, w stanie sprawności 0-1 wg kryteriów ECOG.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (N=539, tj. wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania). Liczba pacjentów przyjmujących pemetreksed + BSC wynosiła 359, natomiast grupa otrzymująca placebo + BSC wynosiła 180 osób.

Mediana okresu obserwacji mierzonego od randomizacji pacjentów do badania wyniosła: dla całkowitej populacji 12,5 miesiąca (95% CI: 11,1; 13,7) oraz dla pacjentów żyjących: 24,3 miesiąca (95% CI: 23,2; 25,1).

W czasie badania pacjenci otrzymywali leczenie objawowe (BSC) obejmujące: kwas foliowy, witaminę B12 i deksametazon, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Alimta.

Charakterystyka pacjentów:

Średnia wieku pacjentów wynosiła 60 lat w grupie otrzymującej PEM+BSC, natomiast w grupie PLC+BSC wiek ten wynosił średnio 62 lata. Większość stanowili mężczyźni (PEM 56%, PLC 62%), rasy białej (PEM 91%, PLC 90%), z IV stopniem zaawansowania choroby (PEM 69%, PLC 67%).

Wyniki:

Odnotowany pierwszorzędowy punkt końcowy – wskaźnik PFS był istotnie większy w grupie badanej, niż w grupie przyjmującej PLC+BSC. Gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego w grupie badanej uzyskano wyniki: 4,4 miesiąca, natomiast w grupie porównywanej 2,8 miesiąca.

Wyniki wskazują także na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) w przypadku wnioskowanej technologii, zarówno gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego (13,9 vs

11,0 miesiący) oraz od rozpoczęcia I linii leczenia (16,9 vs 14,0 miesiący). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i całkowite przeżycie (OS)

Punkt końcowy	PEM+BSC N=359	PLC+BSC N= 180	HR [95% CI]
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	4,4 (4,1; 5,7)	2,8 (2,6; 3,0)	0,60 (0,50; 0,73) *
Mediana OS [miesiące (95% CI)]	13,9 (12,8; 16,0)	11,0 (10,0; 12,5)	0,78 (0,64; 0,96)

*nieskorygowany wskaźnik HR

W grupie przyjmującej PEM + BSC odnotowano istotnie statystycznie większy, niż w grupie przyjmującej placebo+BSC odsetek pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby (SD) (odpowiednio: 69% vs 59%). Wskaźnik NNT wyniósł 10, co oznacza, że stosując pemetreksed, zamiast placebo, 1 pacjent na 10 osiągnie stabilizację choroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy.

Również odsetek pacjentów, u których wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + SD) był istotnie większy na korzyść ocenianej interwencji, niż w grupie porównywanej (odpowiednio: 72% vs 60%). Parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że zastosowanie terapii ocenianej, zamiast placebo, spowoduje, że 1 pacjent na 9 uzyska wskaźnik kontroli choroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy. Wyniki badania PARAMOUNT wskazują również na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (CR lub PR) lub odpowiedź na leczenie (CR+PR) w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie[^]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PEM+BSC n/316* (%)	PLC+BSC n/156 * (%)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
CR	5,0 mies. (mediana)	0 (0)	0 (0)	-	-
PR		9 (3)	1 (0,6)	4,44 (0,74; 27,04)	-
CR+PR		9 (3)	1 (0,6)	4,44 (0,74; 27,04)	-
SD		218 (69)	92 (59)	1,17 (1,01; 1,37)	10 (6; 114)
DCR (CR+PR+SD)		227 (72)	93 (60)	1,20 (1,05; 1,41)	9 (5; 32)

*populacja analizowana niezależnie w ośrodku centralnym

[^] dane na podstawie publikacji Paz-Ares 2012

Poniższe wyniki wskazują, że odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu progresji choroby był istotnie mniejszy w grupie ocenianej interwencji (69%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo + BSC (84%); wskaźnik RR=0,82 (95%CI: 0,75; 0,90).

Tabela 19. Rezygnacja z udziału w leczeniu z powodu progresji choroby

Punkt końcowy	PEM+BSC n/N (%)	PLC+BSC n/N (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Rezygnacja z leczenia z powodu progresji choroby (PD)	249/359 (69)	152/180 (84)	0,82 (0,75; 0,90)	7 (5; 14)

*populacja analizowana niezależnie w ośrodku centralnym

Wyniki w poniższej tabeli wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka zgonów (ogółem) oraz zgonów z powodu raka płuca.

Tabela 20. Liczba i odsetek zgonów pacjentów

Punkt końcowy	PEM+BSC n/359 (%)	PLC+BSC n/180 (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Zgon z powodu raka płuca	3/359 (0,8)	1/180 (0,6)	1,50 (0,16; 14,36)	-
Zgon (ogółem)	256/359 (71,3)	141/180 (78,3)	0,91 (0,82; 1,01)	-

Ocena jakości życia

W publikacji Pujol 2014 przedstawiono wyniki oceny jakości życia przeprowadzone wśród pacjentów badania PARAMOUNT z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W publikacji przedstawiono porównanie różnic w średnich zmianach od wartości początkowych pomiędzy ocenianymi grupami za pomocą wartości p.

Tabela 21. Ocena jakości życia

Punkt końcowy (podskala)	Wartość p
Zdolność do poruszania się	0,090
Dbłość o siebie	0,003
Codzienne czynności	0,051
Ból/ dyskomfort	0,964
Lęk/ depresja	0,851
Ocena VAS	0,515
Ogólna ocena EQ-5D	0,241

Wg autorów publikacji istotność statystyczną odnotowano jedynie dla parametru dbłość o siebie, na korzyść grupy przyjmującej pemetreksed.

Badanie Mubarak 2012

W badaniu Mubarak 2012 oceniano działanie PEM (500 mg/m²) + BSC w porównaniu do BSC jako terapii podtrzymujących u pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc o histologii innej niż płaskonabłonkowy, u których nie następuje progresja po leczeniu I linowym (4 cyklach chemioterapii indukcyjnej złożonej z PEM (500 mg/m²) i cisplatyny (75 mg/m²)). Leczenie podtrzymujące rozpoczęto 1 dnia piątego cyklu, aż do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub innego dopuszczalnego powodu przerwania leczenia. Koniec badania wyznaczono na 12 miesięcy od randomizacji w fazie podtrzymującej lub 30 dni po zakończeniu leczenia podtrzymującego. Podczas etapów indukcji i podtrzymania, wszyscy pacjenci leczeni PEM zostali zobowiązani do podjęcia profilaktycznej suplementacji kwasem foliowym, witaminą B12 oraz deksametazonem.

Charakterystyka pacjentów:

Do grupy PEM+BSC włączono 28 pacjentów, średnia wieku wyniosła 61 lat, 71,4% stanowili mężczyźni, prawie wszyscy (92,9%) uczestnicy reprezentowali rasę kaukaską. Spośród 28 osób u 67,9% choroba występowała w stopniu IV. Grupa stosująca BSC liczyła 27 pacjentów, o średniej wieku 59 lat, 63,0% stanowili mężczyźni, 96,3% osób było rasy kaukaskiej. W grupie BSC 63,0% u pacjentów odnotowano chorobę w stopniu IV.

Wyniki skuteczności:

Spośród 28 pacjentów w grupie PEM+BSC, 18 (64,3%) otrzymało co najmniej 4 cykle, 7 (25%) otrzymało minimum 6 cykli, 4 (14,3%) minimum 12 cykli, 3 (10,7%) otrzymało 14 cykli i 1(3,6%) otrzymał 15 cykli. Podczas fazy podtrzymującej mediana liczby cykli stosowanego PEM wynosiła 4,0, a średnia intensywności dawki PEM wynosiła 95,3% (zakres: 75% – 102%). Nie odnotowano zmniejszania dawki pemetreksedu wymaganej w fazie podtrzymującej, ale 3 pacjentów wymagało opóźnienia dawki do 1 cyklu i 1 pacjent do 2 cykli.

Mediana czasu przeżycia bez progresji w fazie podtrzymującej dla obu ramion leczenia wynosiła 3,2 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 12,2 miesiący w grupie PEM+BSC oraz 11,8 w grupie BSC. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i całkowite przeżycie (OS)

Punkt końcowy	PEM+BSC N=28	BSC N=27	HR (95% CI)
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	3,2 (2,9; 6,1)	3,2 (2,2; 4,3)	0,76 (0,46; 1,37)*
			0,65 (0,35; 1,20)**
Mediana OS	12,2 (5,6; 20,6)	11,8 (6,3; 25,6)	1,13 (0,56; 2,28)*

[miesiące (95% CI)]			0,95 (0,46; 1,97)**
---------------------	--	--	---------------------

* Stratyfikacja z uwzględnieniem najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii na leczenie w I linii oraz płci, stopnia zaawansowania choroby, stanu sprawności według kryteriów ECOG. ** Stratyfikacja z uwzględnieniem najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii oraz płci, stopnia zaawansowania choroby, stanu sprawności według kryteriów ECOG.

W obu badanych grupach żaden z pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, natomiast stabilizację choroby u 16 (57,1%) w grupie PEM+BSC oraz 12 (44,4%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) nie był znacząco różny pomiędzy grupą PEM+BSC, a grupą BSC (57,1% vs 44,4%). Wyniki zostały także przedstawione poniżej.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	PEM+BSC n (%) / 28	BSC n (%) / 27
CR	0 (0,0)	0 (0,0)
PR	0 (0,0)	0 (0,0)
SD	16 (57,1)	12 (44,4)
DCR (CR+PR+SD)	16 (57,1)	12 (44,4)

W analizowanym badaniu u 9 (32,1%) pacjentów w grupie PEM+BSC oraz u 10 (37,0%) w grupie BSC odnotowano progresję choroby, różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu progresji choroby był podobny w obu grupach i wyniósł kolejno 64,3% vs 77,8%.

Tabela 24. Odsetek pacjentów z progresją choroby; rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby

Punkt końcowy	PEM+BSC n/28 (%)	BSC n/27 (%)	RR (95% CI)
Progresja choroby (PD)	9 (32,1)	10 (37,0)	0,87 (0,42; 1,80)
Rezygnacja leczenia z powodu progresji choroby (PD)	18 (64,3)	21 (77,8)	0,83 (0,59; 1,16)

Wyniki poniższej tabeli wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka zgonów (ogółem) oraz zgonów z powodu raka płuca.

Tabela 25. Liczba i odsetek zgonów pacjentów

Punkt końcowy	PEM+BSC n/28 (%)	BSC n/27 (%)	RR (95% CI)
Zgon z powodu raka płuca	3 (10,7)	1 (3,7)	2,89 (0,32; 26,12)
Zgon (ogółem)	17/28 (60,7)	15/27 (55,6)	1,09 (0,70; 1,71)

Wyniki metaanalizy dla badań PARAMOUNT oraz Mubarak 2012

Przeprowadzona metaanaliza (dla okresu obserwacji ok. 1 rok) wykazała, że podanie w grupie badanej PEM+BSC w porównaniu do zastosowania PLC+BSC lub BSC w grupie kontrolnej wiąże się z mniejszym odsetkiem pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu progresji choroby; wskaźnik RR=0,82 (95% CI:0,75; 0,90). Wyniki metaanalizy porównujące odsetki zgonów wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka zgonów z powodu raka płuca oraz zgonów (ogółem). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 26. Wyniki metaanalizy dla badań PARAMOUNT oraz Mubarak 2012 dla wybranych punktów końcowych

Punkt końcowy (populacja ITT)	Okres obserwacji [miesiące]	PEM + BSC n/N (%)	PLC + BSC lub BSC n/N (%)	RR [95% CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu progresji choroby (PD)	12,5 (mediana)	249/359 (69)	152/180 (84)	0,82 (0,75; 0,90)
	około 12	18/28 (64,3)	21/27 (77,8)	0,83 (0,59; 1,16)
	Wynik metaanalizy Cochrane Q=0,001, df=1, p=0,97 [model FE]			0,82 (0,75; 0,90)

Zgon z powodu raka płuca	12,5 (mediana)	3/359 (0,8)	1/180 (0,6)	1,50 (0,16; 14,36)
	około 12	3/28 (10,7)	1/27 (3,7)	2,89 (0,32; 26,12)
	Wynik metaanalizy Cochrane Q=0,17, df=1, p=0,68 [model FE]			2,11 [0,44; 9,97]
Zgon (ogółem)	12,5 (mediana)	256/359 (71,3)	141/180 (78,3)	0,91 (0,82; 1,01)
	około 12	17/28 (60,7)	15/27 (55,6)	1,09 (0,70; 1,71)
	Wynik metaanalizy Cochrane Q=0,62, df=1, p=0,43 [model FE]			0,92 (0,84; 1,02)

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie PARAMOUNT

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji Pujol 2014, publikacji Paz-Ares 2013, a także danych dostępnych na <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789373>.

Wyniki poniższej tabeli wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (w okresie obserwacji wynoszącym do 19,3 miesiąca od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego) wśród pacjentów otrzymujących ocenianą terapię (18,9%) niż w grupie kontrolnej (12,2%).

Tabela 27. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)*

Okres obserwacji [miesiące]	PEM+BSC n/359 (%)	PLC+PEM n/180 (%)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
do 19,3	68 (18,9)	22 (12,2)	1,55 (1,003; 2,43)	14 (7; 2520)
do 49,7	94 (26,2)	36 (20,0)	1,57 (0,66; 3,73)	-

*dane dostępne na <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789373>

Większy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem ogółem odnotowano w grupie PEM+BSC, niż w grupie PLC+BSC, kolejno 38,2% vs 26,1% w stopniu 1 i 2 oraz 11,7% vs 4,5% w stopniu 3 i 4. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowaną terapią znalazły się: zmęczenie, nudności, anemia, obrzęki, zapalenie błony śluzowej, neuropatia i neutropenia. We wszystkich przypadkach, oprócz neuropatii i zaparć w stopniu 1 i 2 odsetek pacjentów był wyższy w grupie PEM+BSC. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowaną terapią (lekiem)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana]	PEM+BSC n/356 (%)		PLC+BSC n/180 (%)	
		W stopniu 1/2	W stopniu 3/4	W stopniu 1/2	W stopniu 3/4
Ogółem	12,5* mies.	137 (38,2)	42 (11,7)	47 (26,1)	8 (4,5)
Zmęczenie		67 (18,6)	19 (5,3)	19 (10,6)	2 (1,1)
Nudności		53 (14,7)	2 (0,6)	4 (2,2)	0 (0,0)
Anemia		51 (14,2)	24 (6,7)	8 (4,4)	1 (0,6)
Obrzęki		28 (7,8)	0 (0,0)	6 (3,3)	0 (0,0)
Zapalenie błony śluzowej		22 (6,1)	2 (0,6)	4 (2,2)	0 (0,0)
Neuropatia		18 (5,1)	2 (0,6)	11 (6,1)	1 (0,6)
Neutropenia		20 (5,5)	22 (6,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
Leukopenia		11 (3,1)	8 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
ALT (SGPT)		9 (2,5)	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0,0)
Toksyczność nerek		25 (7,0)	3 (0,8)	4 (2,3)	0 (0,0)
Wysypka		10 (2,8)	0 (0,0)	4 (2,2)	0 (0,0)

Zapalenie spojówek		5 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trombocytopenia	12,5 [^] mies.	8 (2,2)	7 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreatynina		10 (2,8)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
AST		9 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anoreksja		16 (4,5)	1 (0,3)	2 (1,1)	0 (0,0)
Biegunka		15 (4,2)	1 (0,3)	4 (2,2)	0 (0,0)
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej		15 (4,2)	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)
Łzawienie		15 (4,2)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Ból		15 (4,2)	4 (1,1)	4 (2,2)	0 (0,0)
Gorączka (nieneutropeniczna)		10 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaparcia		9 (2,5)	0 (0,0)	5 (2,8)	0 (0,0)
Syndrom suchych oczu		8 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gorączka neutropeniczna		0 (0,0)	7 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

*Dane z publikacji Pujol 2014 . Data odcięcia: 19.03.2012r.

[^]Dane z publikacji Paz-Ares 2013. Data odcięcia: 7.02.2011r.

W grupie badanej (PEM+BSC) odnotowano istotnie statystycznie 2,34 razy większe ryzyko rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (ogółem), w porównaniu z grupą kontrolną; wskaźnik RR=2,34 (95%CI: 1,40;3,97).

Większe prawdopodobieństwo rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem odnotowano w grupie badanej (12%) niż w grupie kontrolnej (4,4%). Wskaźnik RR=2,69 (95% CI: 1,33; 5,56).

Wyniki dotyczące rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych/ ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem nie były istotne statystycznie.

Poniższe wyniki wskazują również na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych i zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa – rezygnacje z leczenia i zgony*

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana]	PEM+BSC n/359 (%)	PLC+BSC n/180 (%)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
Rezygnacja z leczenia z powodu AEs					
AEs ogółem	12,5 mies.	70 (19,5)	15 (8,3)	2,34 (1,40; 3,97)	8 (5; 19)
AEs prawdopodobnie związane z przyjmowanym lekiem		43 (12)	8(4,4)	2,69 (1,33; 5,56)	13 (8; 38)
SAEs ogółem		24 (6,7)	5 (2,8)	2,41 (0,97; 6,04)	-
SAEs prawdopodobnie związane z przyjmowanym lekiem		12 (3,3)	3 (1,7)	2,01 (0,62; 6,57)	-
Zgon z powodu AEs					
AEs ogółem	12,5 mies.	4 (1,1)	1 (0,6)	2,01 (0,3; 17,81)	-
AEs prawdopodobnie związane z przyjmowanym lekiem		1 (0,3)	2 (1,1)	0,25 (0,02; 2,75)	-

*Dane z publikacji Pujol 2014. Data odcięcia: 19.03.2012r.

Badanie Mubarak 2012

W trakcie badania 12 (42,9%) pacjentów z grupy PEM+BSC i 9 (33,3%) z grupy BSC doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TEAE). U 5 pacjentów w obu ramionach badania odnotowano przynajmniej 1 TEAE w stopniu 3 lub 4. W analizie bezpieczeństwa odnotowano 4 przypadki zdarzeń niepożądanych, prawdopodobnie związanych z przyjmowaniem leku w grupie PEM+BSC (w tym dwa przypadki neutropenii, po jednym anemii i hipokalemii) oraz 1 przypadek w grupie BSC (anemia). Dane dotyczące najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE), (występujące u $\geq 5\%$).

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PEM + BSC n/28 (%)		BSC n/27 (%)	
		Ogółem	W stopniu 3/4	Ogółem	W stopniu 3/4
Ogółem	12 mies.	12 (42,9)	5 (17,9)	9 (33,3)	5 (18,5)
Prawdopodobnie związane z przyjmowanym lekiem		bd	4 (2,7)	bd	1 (3,7)
duszność		2 (7,1)	0 (0,0)	4 (14,8)	1 (3,7)
anemia		3 (10,7)	2 (7,1)	1 (3,7)	1 (3,7)
ból w klatce piersiowej		3 (10,7)	0 (0,0)	3 (11,1)	0 (0,0)
neutropenia		2 (7,1)	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
nieprawidłowy poziom ALT		2 (7,1)	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)
zmęczenie		1 (3,6)	0 (0,0)	2 (7,4)	1 (3,7)
nudności		2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
wymioty		2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

3.3.4. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W analizie Wnioskodawca przedstawił także dodatkową ocenę profilu bezpieczeństwa, w której przedstawiono dane z CHPL, innych doniesień naukowych oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą:

- zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią;
- objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej.
- nefrotoksyczność,
- zwiększona aktywność aminotransferaz,
- łysienie,
- zmęczenie,
- odwodnienie,
- wysypka,
- zakażenie lub sepsa,
- neuropatia,
- rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevens'a-Johnson'a i martwica rozplywna naskórka.

Wnioskodawca w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zidentyfikował 1 badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej Hu 2012, 1 badanie kliniczno-kontrolne Ruppert 2011 oraz 30 opisów przypadków. Obydwa odnalezione badania były dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

Z odnalezionych dowodów wynika, że w trakcie terapii pemetreksedem mogą wystąpić skórne reakcje niepożądane, takie jak: hiperpigmentacja, zmiany skórne przejawiające się jej zgrubieniem i przebarwieniem, zapalenie spojówek, obrzęk okołoczodołowy lub obrzęk kończyn, wysypka i obrzęk, obrzęk powiek, martwica toksyczna naskórka, zapalenie tkanki łącznej, zmiany skórne/ egzemy, przyłuszczyca ostra, ostra

uogólniona osutka krostkowa, zmiany skórne po radioterapii, pokrzywkowe zapalenie naczyń, zmiany skórne z towarzyszącymi zaburzeniami oddychania. Skórne reakcje niepożądane zwykle nie wymagają przerwania leczenia pemetreksedem, a jedynie dostosowania dawki leku, które powinno pozwolić na kontynuację terapii.

Dodatkowo mogą również wystąpić inne ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak: zapalenie płuc, hemolityczna anemia, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, śródmiąższowe zapalenie nerek i nerkowa moczówka prosta, niewydolność nerek, zapalenie kątnicy, zespół Still'a (układowy proces zapalny).

W AK opisano także odnaleziony dokument EPAR oraz Raport FDA, w których informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych pokrywają się z wymienionymi w CHPL.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 7 publikacji opisujących analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym. Tylko dwie z nich (Zeng 2013, LRiG Report 2013) dotyczyły wnioskowanego wskazania.

Tabela 31. Opublikowane analizy ekonomiczne

Publikacja	Kraj/metodyka	Populacja	Porównania	Wyniki/Wnioski
Zeng 2013 <u>Finansowanie:</u> National Natural Science Foundation of China	Chiny Perspektywa płatnika publicznego Horyzont czasowy: 1, 2, 5, 10 lat Analiza kosztów- użyteczności Model Markowa	Pacjenci poddani terapii podtrzymującej (kontynuacja, „continuous”) zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP	PEM + BSC vs BSC	<u>Wyniki (ICUR/QALY):</u> 124 793,12 USD (po 10 latach) <u>Wnioski:</u> Terapia PEM + BSC nie jest kosztowo użyteczna w porównaniu z BSC.
LRiG Report 2013 (ocena NICE modelu Wnioskodawcy) <u>Finansowanie:</u> NIHR HTA	Wielka Brytania Perspektywa płatnika publicznego Horyzont czasowy: 15,99 lat Analiza kosztów- użyteczności Model Markowa	Pacjenci poddani terapii podtrzymującej (kontynuacja, „continuous”) zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP	PEM + BSC vs BSC	<u>Wyniki (ICUR/QALY) Wnioskodawcy:</u> 47 576 GBP <u>Wyniki (ICUR/QALY) LRiG*:</u> 58 092 / 68 810 / 76 344 GBP <u>Wnioski:</u> Terapia PEM + BSC nie jest kosztowo użyteczna w porównaniu z BSC.

* w zależności od wprowadzonych zmian.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w monoterapii jako leczenia podtrzymującego 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem.

Technika analityczna

Analiza kosztów efektywności

Analiza kosztów użyteczności

Porównywane interwencje

PEM+BSC vs BSC

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (pemetreksed, leczenie wspomagające, BSC),
- koszty leków stosowanych w dalszych liniach,
- pozostałe, w tym m.in. koszty opieki paliatywnej i hospicyjnej, koszty radioterapii, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty monitorowania, koszty podania leczenia.

Model

W opracowaniu wykorzystano model Markowa z długością cyklu ustaloną na poziomie 21 dni. Schemat modelu przedstawiono poniżej.



Model obejmuje trzy stany:

- Brak progresji choroby (PFS)
- Progresja choroby
- Zgon

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan „Brak progresji”. W kolejnych cyklach pacjent może zmienić stan na inny („Progresja”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Ze stanu „Progresja” pacjent może przejść wyłącznie do stanu „Zgon”.

Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Źródło
Koszt leku (pemetreksed)	Alimta 100 mg	zgodnie z wnioskiem refundacyjnym
	Alimta 500 mg	zgodnie z wnioskiem refundacyjnym
Powierzchnia ciała		wg opinii ekspertów
Użyteczności (wg EQ-5D)		dane z badania PARAMOUNT przeskalowane na populację polską
Przeżycie całkowite (ekstrapolacja)		model gamma
Przeżycie wolne od progresji (ekstrapolacja)		model gamma

Pozostałe parametry i ich źródła zestawiono w rozdziałach 3.6 i 3.7 AE.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy wynikają z niepewności oszacowań przeżycia po zakończeniu badania, oszacowań zużycia zasobów oraz jakości życia pacjenta. (...) model nie uwzględnia heterogeniczności pacjentów i różnice w zasadniczym ryzyku populacyjnym mogą generować inne wartości ICER/ICUR.”
- „Niepewność z oszacowań przeżycia wynika z niekompletnych danych dotyczących przeżycia całkowitego z okresu po zakończeniu badania PARAMOUNT (follow-up). (...) W modelu uwzględniono sześć różnych rozkładów parametrycznych, z których każdy zawiera inne podstawowe ryzyko zgonu dla pacjentów z analizowanej populacji na przestrzeni czasu. W ramach analizy podstawowej wykorzystano uogólniony rozkład parametryczny gamma, jednak inne rozkłady parametryczne również mogą być odpowiednie. (...) Efekt terapeutyczny w ekstrapolowanym okresie (po zakończeniu badania) jest nieznan i nie wiadomo, czy efekt terapeutyczny obserwowany w badaniu PARAMOUNT zostanie utrzymany w okresie po badaniu czy zostanie on zredukowany lub w ogóle nie będzie obserwowany. Należy zaznaczyć, że opisane powyżej ograniczenia zostały testowane w ramach deterministycznej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości.”

- „Niepewność odnośnie źródła danych wynika z trzech głównych powodów. Po pierwsze, w modelu nie uwzględniono wpływu zmiany czasu leczenia na efekt terapeutyczny. Model nie uwzględnia redukcji lub poprawy w przeżyciu wolnym od progresji lub przeżyciu całkowitym związanej z różnym czasem leczenia. Uwzględniono jedynie wpływ różnego czasu leczenia na koszty całkowite. Po drugie, polskie źródła danych wykorzystane w analizie podstawowej nie są w pełni zgodne z danymi klinicznymi z badania PARAMOUNT uwzględnionymi w modelu. Przykładowo oznacza to, że zmiany w założeniach dotyczących zużycia zasobów związanych z terapią po zaprzestaniu leczenia nie są odzwierciedlone w modelowanych ocenach przeżycia całkowitego. Po trzecie, każde źródło danych wiąże się z niepewnością, która została jednak uwzględniona w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.”
- „Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy podstawowej są ograniczone do obserwowanych średnich ocen z wszystkich danych z badania PARAMOUNT. Podjęto próbę zastosowania modelu regresji do polskich wartości, jednak nie udało się w wiarygodny sposób przedstawić zmienności w polskich wartościach użyteczności. Należy również zaznaczyć, że dane dotyczące jakości życia w badaniu PARAMOUNT zbierano w okresie do 30 dni po progresji, w związku z powyższym dane dla okresu po progresji są ograniczone. W badaniu PARAMOUNT odnotowano również odsetek brakujących danych dotyczących jakości życia podczas każdej wizyty równy 10-20%. Prawdopodobne jest, że powyższe doprowadziło do uzyskania wyższych ocen użyteczności (założono, że bardziej chorzy pacjenci mniej chętnie oceniali swoją jakość życia).”
- „Dodatkowo, zidentyfikowano również pewne ograniczenia wynikające z uogólnienia badania PARAMOUNT na populację Polski. PARAMOUNT to wielośrodkowe badania kliniczne, uwzględniające duży odsetek pacjentów z krajów poza Wielką Brytanią i w związku z powyższym może w pełni nie odzwierciedlać polskiej populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, biorąc pod uwagę charakterystyki pacjentów i praktykę kliniczną. Duży odsetek pacjentów z badania PARAMOUNT otrzymał terapię po zakończeniu leczenia (uwzględniającą docetaksel i erlotynib). W niniejszej analizie uwzględniono terapie stosowane w Polsce, których efekt terapeutyczny może być inny niż terapii uwzględnionych w badaniu PARAMOUNT.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Zgodnie z częścią wnioskowanego wskazania dotyczącą leczenia podtrzymującego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK / NIE	Analiza obejmuje jedynie populację pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Nie uwzględniono populacji pacjentów otrzymujących leczenie I i II linii.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK / NIE	Analiza obejmuje jedynie stosowanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym. Nie uwzględniono stosowania pemetreksedu w leczeniu I i II linii.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	kosztów użyteczności
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	W zakresie OS i PFS

Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK / NIE	Przegląd przeprowadzono prawidłowo, jednak w analizie wykorzystano wartości, które nie mogły zostać zweryfikowane przez analityków Agencji.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Uwagi pod tabelą.

Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

1. Powierzchnia ciała pacjentów

Przy oszacowaniu kosztów pemetreksedu wnioskodawca przyjął wartość powierzchni ciała w oparciu o opinie ekspertów. Ograniczeniem wykorzystanego przez wnioskodawcę oszacowania jest w szczególności mała próba, która posłużyła do wyznaczenia w/w wartości oraz dwumianowy rozkład próby.

Wnioskodawca wskazuje, iż średnia wartość wynikająca z oszacowań ekspertów jest niższa od oszacowanej w badaniu PARAMOUNT, przy czym w publikacji wskazanej w odnośniku brak jest danych odnośnie powierzchni ciała pacjentów (dane takie przedstawiono natomiast w modelu załączonym do AE).

W opinii analityków Agencji, bardziej wiarygodnym (wobec małej próby w badaniu ankietowym wnioskodawcy) oszacowaniem powierzchni ciała pacjentów są wartości pochodzące z badania, i te powinny zostać uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie podstawowej.

2. Korekta połowy cyklu

Przy zliczaniu kosztów i efektów w modelu wnioskodawca wykorzystuje uśrednienie cykli (korektę połowy cyklu). Podejście to jest zasadne w przypadku gdy koszt lub efekt rozciąga się na cały cykl, a pacjent może zmienić stan w modelu w dowolnym momencie cyklu.

Jednakże, w opinii analityków Agencji, dla głównej kategorii kosztowej w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę (tj. dla kosztu pemetreksedu), powyższe warunki nie są spełnione. Pemetreksed podawany jest w 1 dniu 21 dniowego cyklu, stąd uwzględnienie korekty połowy cyklu dla tej kategorii kosztów, jest w opinii analityków Agencji niezasadne.

3. Użyteczności

W analizie podstawowej wnioskodawca wykorzystał użyteczności określone w oparciu o „wagi użyteczności otrzymane na podstawie badania PARAMOUNT z uwzględnieniem polskich wartości dla różnych stanów zdrowia” (pełny opis na stronie 40 AE).

Przedstawione przez wnioskodawcę podejście skutkuje przypisaniem jednakowych użyteczności pacjentom w stanie przed i po progresji w grupie BSC. Jednocześnie te same wartości użyteczności są przypisywane pacjentom w stanie po progresji w grupie PEM, przy czym wartości te są wyższe niż dla pacjentów przed progresją w grupie PEM. W opinii analityków Agencji, założenie takie jest problematyczne. Na podstawie odnalezionych przez wnioskodawcę badań oceniających użyteczności stanów zdrowia, można wnioskować, iż użyteczność w stanie po progresji powinna być niższa niż w stanie przed progresją. W wariantach podstawowym analizie wnioskodawcy, podejście takie nie zostało uwzględnione.

Należy dodatkowo zauważyć, iż wnioskodawca nie przedłożył do Agencji żadnych danych dotyczących dokonanych przeliczeń (poza wynikami), w związku z czym nie jest możliwa weryfikacja przedstawionych przez wnioskodawcę danych. Biorąc powyższe pod uwagę, w opinii analityków Agencji, bardziej wiarygodne dla decydenta są dane literaturowe, dla których wyniki wnioskodawca przedstawił w analizach wrażliwości.

Oszacowania użyteczności przez wnioskodawcę w oparciu o dane literaturowe, w opinii analityków Agencji charakteryzują się kilkoma ograniczeniami. Wnioskodawca przyjął inną częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych niż dla oszacowania kosztów leczenia działań niepożądanych. Dla oszacowania użyteczności przyjęto dane w oparciu o publikację Paz-Ares 2013, podczas gdy dla oszacowania kosztów użyto danych zgodnych z publikacją Pujol 2014. Poszczególne działania niepożądane

ograniczono do neutropenii, zmęczenia, wymiotów/nudności, pomijając biegunkę i gorączkę neutropeniczną. W szczególności w opinii analityków Agencji, niezasadne jest pominięcie tej ostatniej, jako jednego z najcięższych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem chemioterapii. Ponadto, w opinii analityków Agencji, wątpliwe wydaje się uwzględnienie spadku użyteczności związanego z występującą toksycznością, w stanie po progresji w grupie pemetreksedu. Wydaje się, iż uzasadnione jest przyjęcie, iż w/w działania ustąpią po zaprzestaniu stosowania pemetreksedu.

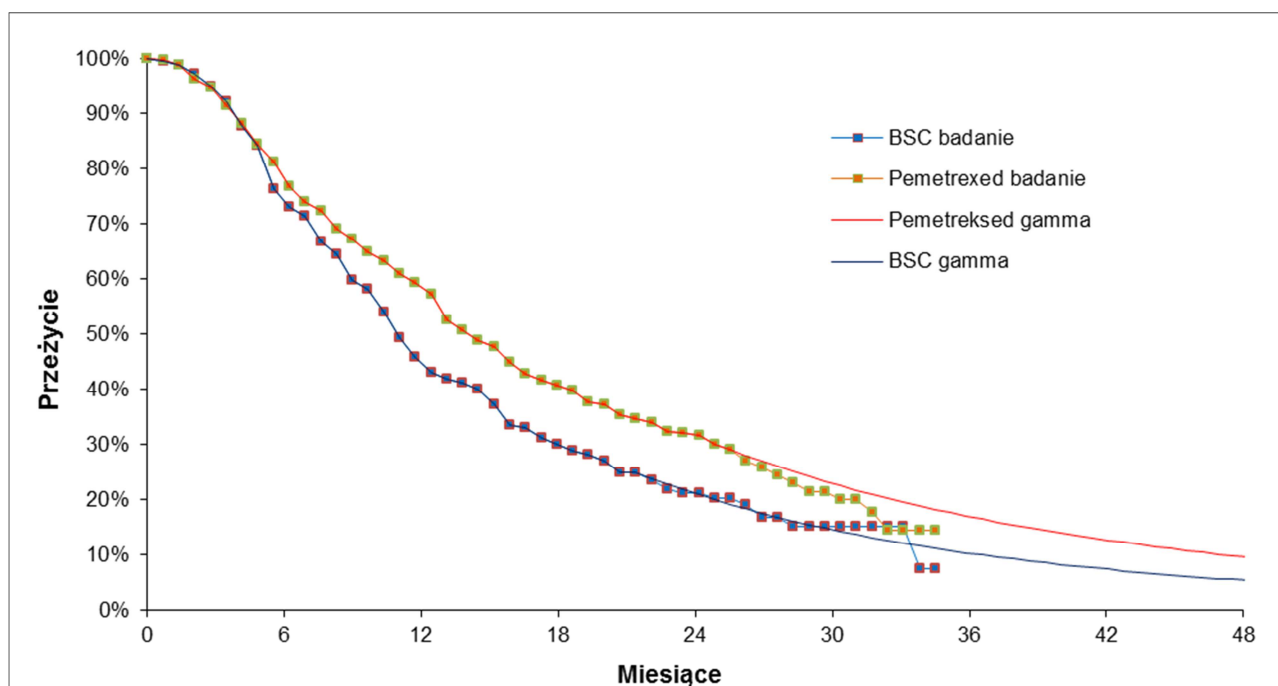
4. Prognoza OS

W analizie podstawowej wnioskodawca wykorzystuje dane Kaplana-Meiera do momentu aż odsetek pacjentów zagrożonych zgonem osiągnie 20% (w grupie badanej). W dalszym okresie przeżycie pacjentów prognozowane jest w oparciu o 6 różnych modeli parametrycznych, przy czym w analizie podstawowej wybrano model gamma.

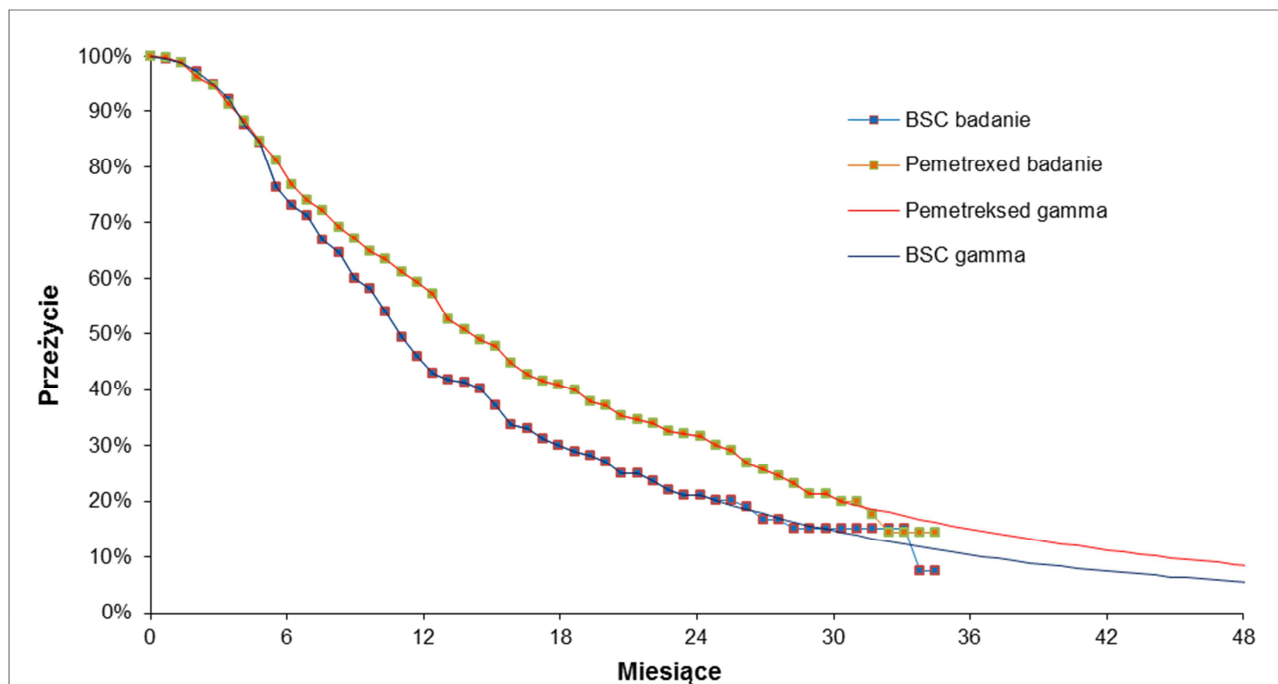
Na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę danych w modelu (parametry modeli, dane dotyczące przeżycia w poszczególnych cyklach) analitycy sprawdzili dopasowanie poszczególnych modeli. Wnioskodawca wskazuje, iż w jego opinii najlepsze dopasowanie wykazują modele log-logistyczny i gamma. W opinii analityków Agencji najlepsze dopasowanie wykazują modele log-logistyczny, log-normalny oraz gamma. Uzasadnienie i dokonany wybór modelu parametrycznego są w opinii analityków Agencji poprawne.

W opinii analityków moment przejścia z danych KM na dane modelowane, należałoby obrać na podstawie prognozowanego przeżycia, gdyż te dotyczy zgonów, natomiast odsetek pacjentów zagrożonych zgonem dotyczy zgonów i utrat z badania. Porównanie obydwu podejść przedstawiono na rysunkach poniżej.

Rysunek 1. Odcięcie dla 20% zagrożonych zgonem (podejście wnioskodawcy)



Rysunek 2. Odcięcie dla 20% przeżycia (propozycja analityków Agencji)



Wyniki dla BSC, przy przyjęciu właściwego w opinii analityków Agencji punktu odcięcia, praktycznie nie ulegają zmianie. Natomiast dość dużą zmianę w dopasowaniu krzywej do danych widać dla pemetreksedu. Podejście wnioskodawcy powoduje, iż krzywa zaczyna odstawać od obserwowanych danych, natomiast przy podejściu proponowanym przez analityków Agencji, zgodność krzywej z danymi jest większa.

5. Koszty leczenia w II linii

W opinii analityków Agencji oszacowanie przez wnioskodawcę kosztów stosowania chemioterapii II linii zostało przeprowadzone nieprawidłowo. Przy oszacowaniu średnich jednostkowych kosztów leków (za mg), innych niż pemetreksed (chemioterapia II rzutu) Wnioskodawca opierał się na danych dotyczących sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń–październik 2013 roku. Wyliczenia przeprowadzono biorąc pod uwagę procentowy udział poszczególnych produktów leczniczych w ilości sprzedanych opakowań.

W opinii analityków Agencji bardziej poprawne wydaje się oszacowanie średnich jednostkowych kosztów leków (za mg) uwzględniające liczbę zrefundowanych mg substancji czynnych poszczególnych produktów leczniczych. Największą różnicę w oszacowaniu wysokości średniego kosztu odnotowano dla leku docetaksel (8,61 zł wg Wnioskodawcy i 9,14 zł wg analityków Agencji).

Ponadto wnioskodawca błędnie uwzględnił koszt stosowania erlotynibu w średnim koszcie na cykl chemioterapii II linii, przyjmując jedną dawkę erlotynibu na cykl, podczas gdy erlotynib stosowany jest w jednej dawce na dzień (co przekłada się na 21 dawek w cyklu).

Niezależnie od powyższych błędów, w opinii analityków naliczanie kosztów leczenia II linii w modelu również zostało przeprowadzone nieprawidłowo. W modelu wnioskodawcy koszty II linii leczenia naliczane są tak długo, jak długo pacjent znajduje się w stanie Progresa (poprzez przypisanie pacjentowi w tym stanie średniej wartości kosztu za cykl chemioterapeutyków II linii). W opinii analityków to podejście nie uwzględnia faktu, iż leki te nie są stosowane bezterminowo (leki te stosuje się do progresji, jak np. erlotynib, lub przez określony czas, jak np. docetaksel). Dodatkowo w badaniu PARAMOUNT wskazano, iż podobny odsetek pacjentów będzie stosował leczenie II linii, stąd w opinii analityków Agencji koszty te nie powinny być kosztami różniącymi.

6. Walidacja modelu

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz ocenę konwergencji. Jedynie walidacja konwergencji została opisana w sposób umożliwiający weryfikację przez analityków Agencji. W związku z brakiem danych dotyczących walidacji wewnętrznej i zewnętrznej, należy przyjąć, iż te elementy walidacji nie zostały przeprowadzone.

W ramach oceny konwergencji wnioskodawca odnalazł dwie analizy ekonomiczne we wnioskowanym wskazaniu, przy czym jedna z nich oparta jest na tym samym modelu co przedłożony do Agencji. Wnioskodawca konkluduje, iż „wnioski ze zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji na temat oceny ekonomicznej zastosowania wnioskowanej technologii potwierdzają wyniki niniejszej analizy ekonomicznej”. Należy się zgodzić, z wnioskodawcą, iż zostały potwierdzone wnioski jakościowe z niniejszej analizy, tj. stosowanie pemetreksedu w ramach „continuous maintenance” jest droższe i skuteczniejsze, ale nie użyteczne kosztowo w porównaniu z BSC.

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy ze względu na przyjęte założenia (rodzaj uwzględnionych w analizie kosztów) są zbliżone w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) i w perspektywie płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 34. Wyniki AE (PEM + BSC vs BSC) – perspektywa płatnika publicznego i wspólna

Parametr	Perspektywa wspólna	
	PEM + BSC	BSC
Koszt leczenia [zł]	97 697	35 874
Koszt inkrementalny [zł]	61 823	
Efekt [QALY]	1,4826	1,1882
Efekt inkrementalny [QALY]	0,2944	
ICUR [zł/QALY]	210 009	
Progowa CZN [zł]	500 mg	1 730,34
	100 mg	346,07

Według modelu wnioskodawcy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania PEM + BSC w miejsce samego BSC wyniósł 210 009 zł w perspektywie wspólnej.

Dla porównania PEM+BSC w miejsce BSC wg analizy wnioskodawcy przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Alimta wynosi w perspektywie wspólnej dla opakowania 500 mg 1 730,34 zł, a dla opakowania 100 mg 346,07 zł.

4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości wśród parametrów mających wpływ na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności wymienił:

- zmiany czasu leczenia pemetreksedem (w granicach 95% CI),
- przyjęcia horyzontu czasowego z badania klinicznego oraz 5-cio letniego,
- uwzględnienia alternatywnych wartości użyteczności – z badania Nafees oraz z Wielkiej Brytanii,
- zmiany współczynnika ryzyka ekstrapolacji dla przeżycia całkowitego (w granicach 95% CI),
- zmiany kosztów całkowitych oraz kosztów opieki wśród pacjentów poddanych leczeniu objawowemu (w granicach 95% CI),
- zmiany kosztów opieki w przypadku pacjentów leczonych pemetreksedem (w granicach 95% CI),
- uwzględnienia funkcji Gomperta oraz Weibulla do ekstrapolacji przeżycia całkowitego,
- zmiany powierzchni ciała pacjenta (w granicach 95% CI).

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano istotnych zmian wnioskowania (technologia wnioskowana jest droższa i skuteczniejsza, wyniki powyżej progu 3 x PKB p.c.) w przypadku realizacji scenariuszy analizy wrażliwości. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 4.2.1 AE oraz w arkuszu „Tornado” modelu załączonego do AE.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Parametr	Perspektywa wspólna	
	an. podstawowa	an. probabilistyczna
Koszt inkrementalny [zł]	61 823	62 457
Efekt inkrementalny [QALY]	0,2944	0,2944
ICUR [PLN/QALY]	210 009	213 779

4.4.3. Obliczenia własne agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia na podstawie modelu wnioskodawcy, przy zmianie parametrów opisanych w części Ocena modelu wnioskodawcy. Wyniki przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Oszacowania analityków Agencji

Wprowadzona zmiana	ICUR [zł/QALY]	Różnica [zł/QALY]
Wariant podstawowy (wnioskodawcy)	210 009	nd
BSA zgodnie z danymi z badania PARAMOUNT	218 750	+ 8 741
Brak korekty połowy cyklu dla kosztu pemetreksedu	221 195	+ 11 186
Użyteczności literaturowe (Nafees 2008)	301 658	+ 89 649
Prognoza OS (punkt odcięcia) wg przeżycia	240 593	+ 30 584
Brak uwzględnienia kosztów II linii chemioterapii	206 527	- 3 482
Wszystkie powyższe	364 170	+ 154 161

Przy uwzględnieniu w modelu wnioskodawcy wszystkich powyższych zmian inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania PEM + BSC w miejsce samego BSC wyniósł 364 170 zł w perspektywie wspólnej.

Przy wartościach ICUR oszacowanych po uwzględnieniu w modelu wnioskodawcy wszystkich powyższych zmian, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Alimta wynosi w perspektywie wspólnej dla opakowania 500 mg 950,99 zł, a dla opakowania 100 mg 190,19 zł.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niedrobnokomórkowego raka płuca pemetreksedem” w leczeniu podtrzymującym.

Populacja

Populację stanowią chorzy 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, spełniający kryteria włączenia i wykluczenia w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego NFZ.

Wnioskodawca oszacował populację wnioskowaną w oparciu o:

- zapadalności na raka płuca (ICD-10 C34) – dane ze statystyk prowadzonych przez Krajowy Rejestr Nowotworów,
- odsetki pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym, niepłaskonabłonkowym w stopniu IIIB/IV – dane z publikacji naukowych,
- odsetek pacjentów leczonych chemioterapią w I linii (w tym za pomocą pemetreksedu) – dane z publikacji naukowych, dane z badania rynkowego,
- odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego – dane z publikacji naukowych i opinii ekspertów.

Tabela 37. Oszacowania populacji

Populacja	2015	2016	2017
Pacjenci z ICD-10 C34	20 229	20 229	20 229
Niepłaskonabłonkowy NDRP IIIB/IV	7 229	7 229	7 229
PEM/CIS w I linii	1 094	1 094	1 094
Populacja docelowa	551	551	551

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

3-letni (okresie od 1 stycznia 2015 roku do końca 2017 roku)

Koszty

W analizie wnioskodawcy następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (pemetreksed, leczenie wspomagające, BSC),
- koszty leków stosowanych w dalszych liniach,
- pozostałe, w tym m.in. koszty opieki paliatywnej i hospicyjnej, koszty radioterapii, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty monitorowania, koszty podania leczenia.

Zużycie zasobów oszacowano w oparciu o opinie polskich ekspertów oraz wyniki modelu ekonomicznego. Koszt pemetreksedu oszacowano w oparciu dane przedstawione we wniosku refundacyjnym (wnioskowane warunki refundacji).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: brak refundacji pemetreksedu w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego, brak stosowania przez pacjentów pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego;
- scenariusz nowy: refundacja pemetreksedu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego w leczeniu podtrzymującym.

Analizę wykonano w trzech wariantach zależnych od oszacowanej wielkości populacji: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Ograniczenia według Wnioskodawcy

- „Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do schematów postępowania uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów klinicznych.”
- „(...) Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów (...), liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego niedrobnokomórkowego raka płuca może wynieść 300 lub 500 osób (...). Określona przez ekspertów wartość wydaje się być zbieżna z wartością oszacowaną w niniejszym opracowaniu (...)”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu (tj. „continuous maintenance”)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Uwagi pod tabelą – oszacowanie populacji stosującej pemetreksed w I linii
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Uwagi pod tabelą – oszacowanie populacji pacjentów z rakiem płuca

Uwagi analityków Agencji

1. Oszacowanie populacji pacjentów z rakiem płuca,

W części dotyczącej wyznaczenia liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące ze statystyk prowadzonych przez Krajowy Rejestr Nowotworów.

Wnioskodawca wskazuje, iż wykonana regresja liniowa nie wskazuje na zmiany w liczbie rozpoznań ze względu na rok. W opinii analityków Agencji rozumowanie wnioskodawcy jest nieprawidłowe. Do obliczeń wnioskodawca wykorzystał jedynie dane z ostatnich 10 lat, podczas gdy dostępne dane obejmowały okres 13 lat. Ograniczając wielkość próby, wnioskodawca zmniejszył moc testu statystycznego i w rezultacie nie udało mu się wykazać istotności statystycznej dla współczynnika nachylenia. Po uwzględnieniu wszystkich dostępnych danych hipoteza o braku różnic (pomiędzy wartością współczynnika nachylenia a zerem) przy założeniu nominalnej istotności statystycznej, powinna zostać odrzucona.

Powyższe założenie o stałej wielkości zachorowań, będzie miało nieznaczny wpływ na końcowe wyniki analiz wnioskodawcy wobec niewielkich różnic pomiędzy prognozą stałą a rosnącą. W opinii analityków Agencji przedstawione ograniczenie analiz wnioskodawcy nie jest znaczące.

2. Oszacowanie populacji stosującej pemetreksed w I linii

W części dotyczącej wyznaczenia odsetka pacjentów leczonych chemioterapią w I linii za pomocą pemetreksedu wnioskodawca wykorzystał dane z badania rynkowego.

Wnioskodawca nie przedłożył do Agencji publikacji z w/w badania rynkowego, co uniemożliwia analitykom weryfikację uwzględnionych przez wnioskodawcę danych. Na podstawie załączonej prezentacji opisującej wyniki badania, można jednak stwierdzić co następuje:

- badanie jest oznaczone datą czerwiec 2012 r. – od czasu badania minęły dwa lata;
- udział pemetreksedu w ramach I linii wykazuje tendencję wzrostową.

Przy zachowaniu wskazanej w badaniu tendencji wzrostowej, prognozowane udziały w rynku będą zgodne z oszacowaniami wskazanymi przez ekspertów w analizach wnioskodawcy.

Po uwzględnieniu prognozowanych udziałów w rynku zgodnie z oszacowaniami wskazanymi przez ekspertów w analizach wnioskodawcy, wielkość populacji docelowej będzie zbliżona do oszacowanej przez Konsultanta Krajowego. Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej „wskazania do stosowania podtrzymującego leczenia pemetreksedem chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii indukującej z cisplatyną i pemetreksedem mogą dotyczyć – po uwzględnieniu wskaźników epidemiologicznych oraz charakterystyki klinicznej i przeciwwskazań do chemioterapii – około 800 osób rocznie w Polsce”.

3. Walidacja oszacowań

Wnioskodawca przedstawił obliczenia na podstawie danych refundacyjnych, które wskazują na niższe od oszacowanego zużycie pemetreksedu w ramach I linii leczenia.

W opinii analityków użyta do obliczeń wartość średnia zużycia pemetreksedu, wskazana przez wnioskodawcę, może być zawyżona. W badaniu klinicznym dla I linii leczenia (Scagliotti 2008) średnie zużycie pemetreksedu wyniosło 4,3 cykli na pacjenta. Należy przy tym zauważyć, iż wartość ta została uzyskana w badaniu klinicznym – co może nie odpowiadać wartościom uzyskiwanym w codziennej praktyce klinicznej, a także kryteria czasu trwania leczenia w badaniu obejmowały stosowanie do 6 cykli leczenia, co jest wartością wyższą niż kryteria w obowiązującym w Polsce programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

4. Udziały w rynku

Założony przy oszacowaniu populacji docelowej odsetek przejęcia rynku w populacji docelowej, może być w opinii analityków Agencji zawyżony przez wnioskodawcę, zwłaszcza biorąc pod uwagę uwzględnienie tego odsetka już od pierwszego roku analizy. Przyjęcie niższego odsetka, przy jednoczesnym wyższym oszacowaniu populacji kwalifikującej się do leczenia, będzie skutkowało zbliżonymi wynikami do oszacowanych przez wnioskodawcę.

5. Parametry kosztowe

Błędy zidentyfikowane w zakresie wyznaczenia parametrów kosztowych opisano w rozdziale dotyczącym oceny analizy ekonomicznej. Błędy te nie wpływają na wnioski z analizy wpływu na budżet (pomijalny wpływ na wyniki).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet [mln zł]

Parametr	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Scenariusz istniejący			
Koszt refundacji pemetreksedu	0,0	0,0	0,0
Koszty całkowite	9,5	17,6	22,0
Scenariusz nowy			
Koszt refundacji pemetreksedu	26,1	30,9	32,0
Koszty całkowite	34,9	49,7	57,3
Koszty inkrementalne			
Koszt refundacji pemetreksedu	26,1	30,9	32,0
Koszty całkowite	25,4	32,0	35,3

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) wydatki płatnika publicznego wzrosną o 25,4 mln zł w roku 2015, 32,0 mln zł w roku 2016 oraz 35,3 mln zł w roku 2017.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ.

Tabela 40. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł]

Scenariusz	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Analiza podstawowa	25,4	32,0	35,3
Scenariusz minimalny	13,5	16,0	16,6
Scenariusz maksymalny	68,1	83,2	88,9

Dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Alimta (pemetreksed) w scenariuszu minimalnym wyniosą 13,5 mln zł w 2015 r., 16,0 mln zł w 2016 r. oraz 16,6 mln zł w 2017 r. Wg scenariusza maksymalnego wydatki te wyniosą odpowiednio: 68,1 mln zł w 2015 r., 83,2 mln zł w 2016 r., oraz 88,9 mln zł w 2017 r.

5.3.2. Obliczenia własne agencji

Przedstawiono obliczenia przy uwzględnieniu populacji oszacowanej przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet [mln zł]

Parametr	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Populacja docelowa	800	800	800
Scenariusz istniejący			
Koszt refundacji pemetreksedu	0,0	0,0	0,0
Koszty całkowite	13,8	25,6	31,9

Scenariusz nowy			
Koszt refundacji pemetreksedu	37,8	44,9	46,4
Koszty całkowite	50,7	72,1	83,2
Wartość inkrementalna			
Koszt refundacji pemetreksedu	37,8	44,9	46,4
Koszty całkowite	36,9	46,5	51,3

Przy oszacowaniu populacji docelowej na 800 osób rocznie dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Alimta (pemetreksed) wyniosą 36,9 mln zł w 2015 r., 46,5 mln zł w 2016 r. oraz 51,3 mln zł w 2017 r.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej Wnioskodawca przedstawił trzy propozycje rozwiązań pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego zw. z finansowaniem ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych:

1. objęcie refundacją leków generycznych produktu Revatio (syldenafil) oraz Tracleer (bosentan) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25% (zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji);
2. objęcie refundacją produktów biopodobnych cetuximabum (Erbitux), rituximabum (MabThera), trastuzumabum (Herceptin), palivizumabum (Synagis), etanerceptum (Enbrel), imatinibum (Glivec) z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25% (analogiczna redukcja jak dla leków zarejestrowanych od 2005 roku wobec których obowiązuje okres wyłączności rynkowej oraz związana z nim redukcja ceny zbytu netto zdefiniowana w art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji);
3. objęcie refundacją produktów generycznych insuliny glargine współfinansowanej ze środków publicznych w ramach listy A1 leków refundowanych (produkt oryginalny Lantus).

Wyniki poniższej tabeli wskazują, że realizacja zaproponowanych przez Wnioskodawcę rozwiązań racjonalizacyjnych (łącznie) pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości: ok. 68,7 mln zł w 2015 r., ok. 135,5mln zł w 2016 r. oraz ok. 135,2 mln zł w roku 2014.

Tabela 42. Oszczędności generowane przez proponowane rozwiązania racjonalizacyjne [zł]

Rozwiązanie racjonalizacyjne	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Rozwiązanie 1.	6 555 135	6 573 094	6 555 135
Rozwiązanie 2.	60 120 631	126 569 440	126 223 622
Rozwiązanie 3.	2 010 957	2 405 262	2 398 690
Suma uwolnionych środków	68 686 723	135 547 796	135 177 447

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie racjonalizacyjnej Wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, przy uwzględnieniu skrajnego (maksymalnego) scenariusza wielkości populacji w BIA.

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy jednoczesnej refundacji produktu leczniczego Alimta (w leczeniu podtrzymującym NDRP w ramach programu lekowego) wygeneruje dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej: 2,2 mln zł w roku 2015, 49,4 mln zł w roku 2016 oraz 37,3 mln zł w 2017 roku. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Pokrycie wydatków na refundację ocenianej technologii [mln zł]

Parametr	2015	2015	2015
Wyniki BIA (maksymalne)	66,48	86,12	97,90
Uwolnione środki	68,69	135,55	135,18
Różnica	-2,20	-49,42	-37,28

Uwagi analityków:

1. Wnioskodawca w obliczeniach dotyczących rozwiązań racjonalizacyjnych wykorzystał dane zawarte w Komunikacie DGL NFZ z 27 marca 2013, informującym o wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do

grudnia 2012 r. Zgodnie z datą złożenia wniosku (tj. 11.04.2014 r.) do wykonania obliczeń dostępne były aktualniejsze dane, które Wnioskodawca powinien wykorzystać w AR (Komunikat DGL z 26 marca 2014 r).

2. Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na wykazie znalazły się odpowiedniki produktu leczniczego Tracleer (Bosentanum), tj. Bopaho (od 01.09.2014 r.), Bosentan Sandoz (od 01.09.2014 r.), oraz Stayveer (od 01.07.2014r.). Produkt leczniczy Tracleer, którego dotyczy przedstawione przez Wnioskodawcę Rozwiązanie 1. nie figuruje na liście leków refundowanych od 01.07.2014 r.

6.1. Obliczenia własne agencji

Poniższe tabela zawierają uaktualnione wyniki, na podstawie danych DGL z 2013 i 2014 roku. Dla bosentanu przyjęto redukcję wydatków zgodnie z obowiązującym aktualnie limitem w odniesieniu do limitu na dzień składania wniosku refundacyjnego.

Tabela 44. Oszczędności generowane przez proponowane rozwiązania racjonalizacyjne [mln zł]

Rozwiązanie racjonalizacyjne	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Prognozy na podstawie danych DGL za rok 2013			
Suma uwolnionych środków	120,61	191,35	190,83
Różnica względem BIA	-54,12	-105,23	-92,93
Prognozy na podstawie danych DGL za rok 2014			
Suma uwolnionych środków	110,48	175,02	174,54
Różnica względem BIA	-44,00	-88,90	-76,65

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy jednoczesnej refundacji produktu leczniczego Alimta (w leczeniu podtrzymującym NDRP w ramach programu lekowego) wygeneruje dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej: od 44 do 54 mln zł w roku 2015, do 89 do 105 mln zł w roku 2016 oraz od 76 do 93 mln zł w 2017 roku.

7. Uwagi do programu lekowego

Wnioskodawca złożył wniosek refundacyjny o objęcie programem lekowym populacji pacjentów, kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego typu „continuous maintenance” pemetreksedem. W obecnie istniejącym programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca populacja ta nie była ujęta.

W badaniu PARAMOUNT kryteria włączenia do leczenia podtrzymującego obejmowały:

- sprawność w stopniu 0-1 wg ECOG;
- udokumentowana radiograficznie całkowita/częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby;
- ukończenie 4 cykli chemioterapii indukcyjnej (PEM + CIS).

W ramach programu lekowego odpowiadające powyższym kryteria wyglądają następująco:

- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- ukończenie przez chorego 4-6 cykli leczenia pemetreksedem z cisplatyną w ramach I linii leczenia w stadium IIIB lub IV w ciągu ostatnich 42 dni z uzyskaniem stabilizacji procesu chorobowego lub częściowej bądź całkowitej odpowiedzi po ukończeniu chemioterapii I linii.

Kryteria włączenia do programu lekowego są zgodne z kryteriami w badaniu klinicznym poza liczbą cykli chemioterapii indukcyjnej (I linii). Program lekowy dopuszcza 4-6 cykli, podczas gdy w badaniu stosowano maksymalnie 4 cykle indukcyjne. Zapis w programie lekowym wynika z kryteriów czasu leczenia określonych dla stosowania pemetreksedu w I linii. Przy czym należy zauważyć, iż stosowanie pemetreksedu dłużej niż 4 cykle dotyczy tylko pacjentów z odpowiedzią na leczenie (całkowitą bądź częściową).

Stosowanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym w programie lekowym (w leczeniu podtrzymującym) trwa do wystąpienia warunków określonych w punktach: 2. Określenie czasu leczenia w programie oraz 3. Kryteria wyłączenia w programie.

W punkcie 2. Określenie czasu leczenia w programie wskazano, iż stosowanie pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego „jest prowadzone do „stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych”. W punkcie 3. Kryteria wyłączenia w programie wskazano następujące powody: progresja choroby wg RECIST 1.1, pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym, wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria), nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria), nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą, obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG, pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza, rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

Czas stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym w badaniu PARAMOUNT określono do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta lub badacza. Oznacza to, iż kryteria zakończenia leczenia określone w programie lekowym są bardziej restrykcyjne niż kryteria określone w badaniu klinicznym. Powoduje to jednocześnie, iż powody zakończenia leczenia w programie są określone bardziej precyzyjnie niż w badaniu.

W ramach negocjacji z MZ wprowadzono dodatkowo zmiany w części programu dotyczącej I oraz II linii leczenia NDRP za pomocą pemetreksedu. W związku z brakiem przedłożenia analiz farmakoekonomicznych przez wnioskodawcę dotyczących I i II linii leczenia, nie była możliwa ich weryfikacja. W związku z powyższym analitycy Agencji nie odnieśli się do wnioskowanych zmian (zmiany przedstawiono poniżej).

Tabela 45. Zmiany w kryteriach kwalifikacji do I i II linii leczenia

Było	Jest
Kryteria kwalifikacji – pierwsza linia leczenia	
-	„brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego lub w stadium uogólnienia:
-	„możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1”

„brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz brak objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania”	„brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub brak cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) z jednoczesnym brakiem objawów neurologicznych związanych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz brakiem konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu”
Kryteria Kwalifikacji – druga linia leczenia	
-	„możliwość oceny odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1”
„brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz brak objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania”	„brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub brak cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) z jednoczesnym brakiem objawów neurologicznych związanych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz brakiem konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu”
„wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia - wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny)”	„wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia - wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny) lub w przypadku chorych z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR – wcześniejsze leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej”
„nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia”	„nieobecność utrwalonych działań niepożądanych w stopniu powyżej 2. według CTCAE v .4.0 po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia”

Tabela 46. Zmiany w czasie leczenia w I i II linii

Było	Jest
Określenie czasu leczenia w programie – I linia leczenia	
„Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)”	„Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)”
„Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi”	„Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi, badania czynności nerek i wątroby”
Określenie czasu leczenia w programie – II linia leczenia	
<p>2.1.1 Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej albo drugiej linii leczenia:</p> <p>1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2;</p> <p>2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia:</p> <p>a) odpowiedzi całkowitej lub</p> <p>b) odpowiedzi częściowej, lub</p> <p>c) odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia.</p> <p>2.1.2 Stosowanie pemetreksedu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.1.3 W czasie leczenia konieczne jest trzykrotne wykonanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>2) w połowie leczenia - po drugim cyklu;</p> <p>3) po zakończeniu leczenia - po czwartym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.</p> <p>2.1.4 W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie i kontynuacji chemioterapii do 6 cykli należy wykonać dodatkowe badania obrazowe po szóstym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.</p>	<p>2.2.1. Stosowanie pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego lub II linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>2) w czasie leczenia – co 2 cykle leczenia – ważność badania – 14 dni;</p> <p>3) po zakończeniu leczenia - po ostatnim cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.</p> <p>2.2.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>1) zmiany pierwotnej:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</p> <p>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</p> <p>2.1.6 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji</p>

<p>2.1.5 Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>1) zmiany pierwotnej:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</p> <p>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</p> <p>2.1.6 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>2.1.7 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p> <p>2.1.8 Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi.”</p>	<p>płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>2.1.7 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p> <p>2.1.8 Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi, badania czynności nerek i wątroby.”</p>
--	---

Tabela 47. Pozostałe zmiany dla I i II linii leczenia

Było	Jest
Kryteria wyłączenia z programu	
„obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynibu i gefitynibu) według kryteriów WHO lub ECOG”	„obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO lub ECOG”
Schemat dawkowania leków w programie	
<p>„2) witamina B12:</p> <p>a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo,</p> <p>b) co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni – 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu”</p>	<p>„2) witamina B12:</p> <p>a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo,</p> <p>b) co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni – 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu poprzedzającym lub w dniu podania pemetreksedu”</p>
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	
<p>„1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny.</p> <p>Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku.”</p>	<p>„1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej.</p> <p>Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku.”</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia	
<p>„3.1 Pemetreksed w pierwszej albo drugiej linii leczenia:</p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są po 2, 4 i 6 cyklu leczenia (w przypadku kontynuacji do 6 cykli).”</p>	<p>„1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>W przypadku leczenia w ramach I linii badania wykonywane są po 2, 4 i 6 cyklu leczenia (w przypadku kontynuacji do 6 cykli).</p> <p>W przypadku leczenia podtrzymującego lub leczenia II linii badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – ważność badania 14 dni.”</p>

8. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla pemetreksedu w terapii podtrzymującej

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2014	<p><u>Negatywna rekomendacja</u></p> <p>Nie jest zalecane stosowanie pemetreksedu do podtrzymującego leczenia miejscowego zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa u osób, u których choroba nie postępuje bezpośrednio po zastosowaniu terapii I linii pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną.</p> <p>Pacjenci leczeni aktualnie terapią podtrzymującą z zastosowaniem pemetreksedu, powinni kontynuować leczenie do czasu podjęcia decyzji o jego zakończeniu przez lekarza.</p>
pCODR 2013	<p><u>Pozytywna (warunkowa) rekomendacja</u></p> <p>pCORD rekomenduje finansowanie pemetreksedu (produktu leczniczego Alimta) w leczeniu podtrzymującym, po zakończeniu chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP, pod warunkiem polepszenia jego opłacalności do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Finansowanie powinno dotyczyć leczenia pacjentów, którzy uzyskali stabilną postać choroby lub poprawę po 4-6 cyklach leczenia pemetreksedem z cisplatyną w ramach I linii, oraz ze stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji ECOG po leczeniu indukcyjnym.</p> <p>pERC wydała rekomendację ze względu na korzyść kliniczną netto przy takim leczeniu pemetreksedem, uzyskaną w oparciu o polepszenie PFS i OS. Jednakże, w ramach przedłożonej ceny, pemetreksed nie może być uznany za opłacalny w porównaniu z brakiem terapii podtrzymującej.</p>
SMC 2012	<p><u>Negatywna rekomendacja</u></p> <p>Rekomendacja negatywna ze względu na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny (pemetreksed stosowany jako terapia podtrzymująca typu „continuous maintenance” u pacjentów leczonych pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii).</p>
AWMSG 2012	<p><u>Negatywna rekomendacja</u> (zastąpiona przez NICE 2014)</p> <p>Rekomendacja negatywna ze względu na nieprzedłożenie dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny (pemetreksed stosowany jako terapia podtrzymująca typu „continuous maintenance” u pacjentów leczonych pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii).</p>

Nie odnaleziono rekomendacji:

- Haute Autorité de santé (HAS)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies Health (CADTH)
- Ontario Ministry of Health and Long-Term Care
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)
- Zorginstituut Nederland

9. Opinie ekspertów

Tabela 49. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
<p>Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków pemetreksedu stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii indukującej cisplatyną i pemetreksedem jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy PARAMOUNT (Paz-Ares i wsp. J Clin Oncol 2013; 31: 2895-2902) wykazały – w porównaniu do placebo- możliwość:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (mediany – odpowiednio – 13,9 miesiąca wobec 11,0 miesiąca; zmniejszenie ryzyka zgonu o 22%); • Znamiennego zwiększenia odsetka przeżyć 1-roczych (odpowiednio – 58% wobec 45%); • Znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediany- odpowiednio- 4,4miesiąca wobec 2,8miesiąca; zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 40%). <p>Analiza wskaźników jakości życia (Gridelli i wsp. J Thorac Oncol 2012; 7: 1713-1721) nie wykazała istotnego pogorszenia jakości życia chorych, którzy – w cytowanym wcześniej badaniu PARAMOUNT- otrzymywali podtrzymujące leczenie pemetreksedem w porównaniu do placebo.”</p>
<p>Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>„Wątpliwości na temat finansowania z publicznych środków pemetreksedu stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii indukującej cisplatyną i pemetreksedem są związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większą częstością występowania niepożądanych działań podczas podtrzymującego leczenia pemetreksedem; • Trudnością w określeniu charakterystyki chorych o największym prawdopodobieństwie uzyskania korzyści w następstwie stosowania podtrzymującego leczenia pemetreksedem (np. chorzy z obiektywną odpowiedzią wobec chorych ze stabilizacją choroby po indukującej chemioterapii lub chorzy w stopniu sprawności bardzo dobrym wobec dobrego); • Trudnością w ocenie rzeczywistego wpływu podtrzymującego leczenia pemetreksedem w porównaniu do wymienionego leku w sytuacji wystąpienia progresji choroby (badanie PARAMOUNT – porównanie do placebo oraz zastosowanie pemetreksedu w ramach drugiej linii u bardzo nielicznej liczby chorych z grupy placebo).”
<p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu</p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków pemetreksedu stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii indukującej cisplatyną i pemetreksedem może być rozważane pod warunkiem przeprowadzenia formalnej oceny farmakoekonomicznej w warunkach polskich. Przedmiotowe leczenie może być rozważane u wybranych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z rozpoznaniem nie drobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy; • Bez niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii indukującej; • W bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności; • Z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby po wcześniejszej chemioterapii indukującej.”

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania w krajach UE i EFTA produktów leczniczych Alimta 100 mg i Alimta 500 mg

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	produkt szpitalny	NIE
Belgia	produkt niedostępny	produkt niedostępny	produkt niedostępny
Bułgaria	100%	wskazania rejestracyjne; przetargi szpitalne	NIE
Cypr	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany
Czechy	100%	wskazania rejestracyjne	NIE
Dania	100%	wskazania rejestracyjne; produkt szpitalny	NIE
Estonia	100%	wskazania rejestracyjne ; produkt szpitalny	NIE
Finlandia	100%	wskazania rejestracyjne; produkt szpitalny	NIE
Francja	100%	wskazania rejestracyjne ; produkt szpitalny	NIE
Grecja	produkt nier refundowany*	produkt nier refundowany*	produkt nier refundowany*
Hiszpania	100%	wskazania rejestracyjne	NIE
Holandia	100%	wskazania rejestracyjne	NIE
Irlandia	100%	wskazania rejestracyjne	NIE
Islandia	100%	wskazania rejestracyjne; produkt szpitalny	NIE
Liechtenstein	90%	wskazania rejestracyjne	NIE
Litwa	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany
Luksemburg	produkt niedostępny	produkt niedostępny	produkt niedostępny
Łotwa	produkt niedostępny	produkt niedostępny	produkt niedostępny
Malta	produkt nier refundowany*	produkt nier refundowany*	produkt nier refundowany*
Niemcy	100%	wskazania rejestracyjne	NIE
Norwegia	100%	wskazania rejestracyjne ; produkt szpitalny	NIE
Portugalia	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany
Rumunia	produkt niedostępny	produkt niedostępny	produkt niedostępny
Słowacja	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany
Słowenia	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany
Szwajcaria	90%	wskazania rejestracyjne	NIE
Szwecja	100%	wskazania rejestracyjne ; przetargi szpitalne	NIE
Węgry	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany	produkt nier refundowany
Wielka Brytania	100%	wskazania rejestracyjne	NIE
Włochy	100%	wskazania rejestracyjne	NIE

* Alimta 100 mg niedostępna

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkty lecznicze Alimta 100 mg oraz 500 mg refundowane są w 18 krajach EU/EFTA (na 30 wskazanych). W żadnym kraju nie zastosowano instrumentu dzielenia ryzyka. Warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.07.2014 r., znak MZ-PLR-460-12499-1151/LP/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Alimta 100 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 100mg, kod EAN 5909990080205
- Alimta 500 mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 500mg, kod EAN 5909990009664

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, leki mają być finansowane w ramach programu lekowego we wskazaniu: „w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu „continuous maintenance” 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem.”.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuca (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuca. Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP: płaskonabłonkowy, gruczołowy, wielkokomórkowy, nowotwory typu śliniankowego. Rak płuca stanowi ok. 1,2 mln zachorowań i około 1,1 mln zgonów. Również w Polsce jest to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn oraz drugi co do częstości występowania u kobiet. Zgodnie z danymi przedstawionymi w KRN w 2010 roku rak płuca występował u 14 794 mężczyzn oraz 6 038 kobiet.

O wyborze metody leczenia decyduje ocena zaawansowania choroby. Leczenie systemowe niedrobnokomórkowego raka płuca obejmuje: I linia leczenia - schematy oparte na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna), schematy dwulekowe oparte na lekach trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed), leczenie podtrzymujące - erlotinib w monoterapii jak i w połączeniu z bewacizumabem, pemetreksed, II linia leczenia – pemetreksed, docetaksel. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.

Wnioskowana technologia

ALIMTA (pemetreksed) to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek. Działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany uczestniczących w biosyntezie de novo nukleotydów tymidynowych i purynowych.

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych oraz opinii eksperta we wnioskowanym wskazaniu obecnie brak jest alternatywnych technologii medycznych.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne z randomizacją – PARAMOUNT, Mubarak 2012 oraz badanie o akronimie H3E-MC-JMEN, które nie powinno zostać włączone do przeglądu ze względu na niezgodną populację / interwencję w badaniu.

PARAMOUNT (PEM + BSC vs PLC + BSC)

Do badania o akronimie PARAMOUNT włączono pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stopniu zaawansowania IIIB lub IV. Liczba pacjentów poddanych terapii podtrzymującej przyjmujących PEM + BSC wynosiła 359, natomiast grupa otrzymująca PLC + BSC 180 osób.

Odnotowany wskaźnik PFS był istotnie większy w grupie badanej, niż w grupie przyjmującej PLC+BSC i wyniósł kolejno 4,4 oraz 2,8 miesiąca. Wyniki wskazują także na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) w przypadku wnioskowanej technologii, zarówno gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego (13,9 vs 11,0 miesięcy) oraz od rozpoczęcia I linii leczenia (16,9 vs 14,0 miesięcy). Odnotowano istotnie statystycznie większy roczny i 2-letni odsetek przeżyć pacjentów w grupie badanej (odpowiednio 58% oraz 32%), w porównaniu do grupy otrzymującej PLC + BSC (odpowiednio 45% oraz 21%).

Jednocześnie w grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie większy, niż w grupie kontrolnej odsetek pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby (SD) (odpowiednio: 69% vs 59%) w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy. Również odsetek pacjentów, u których wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + SD) był istotnie większy na korzyść ocenianej interwencji, niż w grupie porównywanej (odpowiednio: 72% vs 60%). Wyniki badania PARAMOUNT wskazują również na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (CR lub PR) lub odpowiedź na leczenie (CR+PR) w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy

Mubarak 2012 (PEM + BSC vs BSC)

Do badania Mubarak 2012 włączono 28 osób do grupy PEM + BSC, a do grupy BSC 27 osób. Mediana czasu przeżycia bez progresji w fazie podtrzymującej dla obu ramion leczenia wynosiła 3,2 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 12,2 miesięcy w grupie PEM+BSC oraz 11,8 w grupie BSC. Prawdopodobieństwa 1-rocznego przeżycia były podobne w obu grupach i wyniosły kolejno 54,4% oraz 49,5%. W wyniku przeprowadzonej terapii żaden z pacjentów nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), natomiast stabilizację choroby (SD) odnotowano u 16 (57,1%) w grupie PEM+BSC oraz 12 (44,4%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) nie był znacząco różny pomiędzy grupami (57,1% vs 44,4%). W analizowanym badaniu u 9 (32,1%) pacjentów w grupie PEM + BSC i 10 (37,0%) w grupie BSC odnotowano progresję choroby, różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa

PARAMOUNT (PEM + BSC vs PLC + BSC)

Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (w okresie obserwacji wynoszącym do 19,3 miesiąca od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego) wśród pacjentów otrzymujących ocenianą terapię (18,9%) niż w grupie kontrolnej (12,2%). Dla okresu obserwacji 49,7 miesiąca, wyniki dotyczące wystąpienia SAEs nie były istotne statystycznie.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem (SAEs ogółem) dla 12,5 miesiąca było istotne statystycznie, na niekorzyść ocenianej technologii (grupa badana: 12% vs grupa kontrolna: 4%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z leczeniem było zmęczenie, nudności, anemia i neutropenia.

Większe prawdopodobieństwo rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem uzyskano w grupie badanej (12%) niż w grupie kontrolnej (4%) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 miesięcy. Dla okresu obserwacji wynoszącego 12,5 miesiąca odsetki te wynoszą odpowiednio 12% w grupie badanej, oraz 4,4% w grupie kontrolnej.

Wyniki dotyczące rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych/ ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem (dla okresu obserwacji 12,5 mies.) nie były istotne statystycznie.

Mubarak 2012 (PEM + BSC vs BSC)

W trakcie badania 12 (42,9%) pacjentów z grupy PEM+BSC i 9 (33,3%) z grupy BSC doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TEAE). U 5 pacjentów w obu ramionach badania odnotowano przynajmniej 1 TEAE w stopniu 3 lub 4. W analizie bezpieczeństwa odnotowano 4 przypadki zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z przyjmowaniem leku w grupie PEM+BSC (w tym dwa przypadki neutropenii, po jednym anemii i hipokalemii) oraz 1 przypadek w grupie BSC (anemia).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w monoterapii jako leczenia podtrzymującego 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 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem.

Według modelu wnioskodawcy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania PEM + BSC w miejsce samego BSC wyniósł 210 009 zł w perspektywie wspólnej. Dla porównania PEM+BSC w miejsce BSC wg analizy wnioskodawcy przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Alimta wynosi w perspektywie wspólnej dla opakowania 500 mg 1 730,34 zł, a dla opakowania 100 mg 346,07 zł.

Według obliczeń Agencji inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania PEM + BSC w miejsce samego BSC wyniósł 364 170 zł w perspektywie wspólnej, natomiast progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Alimta wynosi w perspektywie wspólnej dla opakowania 500 mg 950,99 zł, a dla opakowania 100 mg 190,19 zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niedrobnokomórkowego raka płuca pemetreksedem” w leczeniu podtrzymującym.

W analizie rozważono scenariusz istniejący: brak refundacji pemetreksedu w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego, brak stosowania przez pacjentów pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego oraz scenariusz nowy: refundacja pemetreksedu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego w leczeniu podtrzymującym.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta (pemetreksed) wydatki płatnika publicznego wzrosną o 25,4 mln zł w roku 2015, 32,0 mln zł w roku 2016 oraz 35,3 mln zł w roku 2017.

Według obliczeń Agencji przy uwzględnieniu populacji oszacowanej przez Konsultanta Krajowego dodatkowe wydatki związane z finansowaniem leku Alimta (pemetreksed) wyniosą 36,9 mln zł w 2015 r., 46,5 mln zł w 2016 r. oraz 51,3 mln zł w 2017 r.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Pemetreksed w terapii podtrzymującej uzyskał negatywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: NICE w 2014, SMC w 2012, AWMSG w 2012 (ze względu na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny), natomiast pCORD w 2013 rekomendował finansowanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym, po zakończeniu chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP, pod warunkiem polepszenia jego opłacalności do akceptowalnego poziomu.

Według obliczeń Agencji przy uwzględnieniu aktualnych danych DGL z 2013 i 2014 roku wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy jednoczesnej refundacji produktu leczniczego Alimta wygeneruje dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej: od 44 do 54 mln zł w roku 2015, do 89 do 105 mln zł w roku 2016 oraz od 76 do 93 mln zł w 2017 roku.

12. Źródła

Problem decyzyjny

- Szczeklik 2011 Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
- PTOK/PUO 2011 Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2012
- Jassem 2014 Jassem J. et al. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. „Nowotwory Journal of Oncology” 2014; 64, 1: 61–75
- Kołodziej J.,
Marciniak M.2010 Kołodziej J., Marciniak M. et al., Rak płuc, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010

Rekomendacje kliniczne

- PUO 2013 Krzakowski M., Warzocha K. et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013.
- NCCN 2014 Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer (NCCN Guidelines Version 3.2014), <https://www.nccn.org> (dostęp 14.05.2014)
- ESMO 2012 Peters S, Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012 http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii56.full.pdf+html (dostęp 14.05.2014)

Badania pierwotne

- Mubarak 2012 Mubarak N, Gaafar R, Shehata S i wsp. A randomized, phase 2 study comparing pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care as maintenance therapy after first-line treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. BMC Cancer. 2012; 12: 423.
- Pujol 2014 Pujol JL, Paz-Ares L, de Marinis F I wsp. Long-Term and Low-Grade Safety Results of a Phase III Study (PARAMOUNT): Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Clinical Lung Cancer. 2014
- Paz-Ares 2013 Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M i wsp. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(23): 2895-902.
- Paz-Ares 2012 Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M i wsp. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012; 13(3): 247-55.
- NCT00789373 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00789373?sect=Xea0156> (dostęp na dzień 24.09.2014)

Badania wtórne

- Pe´rez-Moreno 2014 Pe´rez-Moreno M.A., Galva´n-Banqueri M. i wsp., Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer, Int J Clin Pharm (2014) 36:476–487

Analiza ekonomiczna

- Zeng 2013 Zeng X, Peng L, Li J, et al. Cost-Effectiveness of Continuation Maintenance Pemetrexed After Cisplatin and Pemetrexed Chemotherapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Estimates From the Perspective of the Chinese Health Care System. Clinical Therapeutics (2013) 35:1 (54-65).
- LRiG Report 2013 Pemetrexed for maintenance treatment following induction therapy with pemetrexed and cisplatin for non-squamous non-small cell lung cancer. Liverpool Reviews and Implementation Group. 23rd January 2013.

Rekomendacje refundacyjne

- NICE 2014 Pemetrexed maintenance treatment following induction therapy with pemetrexed and cisplatin for nonsquamous non-small-cell lung cancer, NICE technology appraisal guidance, kwiecień 2014,

	http://www.nice.org.uk/guidance/ta309 [dostęp: 18.09.2014]
SMC 2012	Scottish Medicines Consortium, pemetrexed (Alimta®) 100 mg / 500mg powder for concentrate for solution for infusion (No: 770/12), 13.02.2012, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed_Alimta.pdf [dostęp: 18.09.2014]
AWMSG 2012	The All Wales Medicines Strategy Group, Appraisal information, Pemetrexed (Alimta®), 2012 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1426 [dostęp: 18.09.2014]
pCODR 2013	The pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Recommendation for Pemetrexed (Alimta) for Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer, 19.11.2013, http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-alimta-ns-nsclc-fn-rec.pdf [dostęp: 18.09.2014]

Inne

MZ 23042014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)
-------------	---

13. Załączniki

Załącznik 1. Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4 - 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED]

[REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa . Kraków, styczeń-marzec 2014 rok.

Załącznik 2. Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4 - 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem.. [REDACTED]

[REDACTED], Analiza kliniczna Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa . Kraków, styczeń-kwiecień 2014 rok.

Załącznik 3. Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4 - 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED]

Analiza ekonomiczna. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa. Kraków, marzec 2014 rok.

Załącznik 4. Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4- 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa. Kraków, marzec 2014 rok.

Załącznik 5 Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana 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 4 - 6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. [REDACTED]

Analiza racjonalizacyjna. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa. Kraków, marzec 2014 rok.

Załącznik 6 Uzupelnienia wymagań minimalnych, pismo znak MZ-PLR-4610-196/MG/14