



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)”.

Aneks do Analizy weryfikacyjnej obejmujący zmiany w programie lekowym
wprowadzone przez Ministerstwo Zdrowia

Nr: AOTM-OT-4351-23/2014

Data ukończenia 03.10.2014 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

Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

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

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.)

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

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

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.)

WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WLF – wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Problem decyzyjny	5
1.1. Przedmiot i historia wniosku.....	5
1.2. Wnioskowana technologia medyczna	6
1.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	6
1.2.2. Status rejestracyjny	6
1.2.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	7
1.2.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	7
2. Analiza zmian w zapisów programu lekowego	11
2.1. Wykaz zmian w stosunku do obowiązującego programu – I i II linia	11
2.2. Uwagi Agencji do zaproponowanych zmian w treści programu lekowego	13
3. Opinie Ekspertów w zakresie wnioskowanych zmian w programie lekowym	16
4. Analiza ekonomiczna	19
5. Analiza wpływu na budżet	19
6. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	24
7. Kluczowe informacje i wnioski	26
8. Źródła.....	28

1. Problem decyzyjny

1.1. 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 płuca pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”.

W dniu 25.09.2014 r. zakończono prace nad analizą weryfikacyjną Agencji, następnie opublikowano ww. analizę wraz z analizami wnioskodawcy w Biuletynie Informacji Publicznej.

W dniu 26.09.2014 r. pismem znak: MZ-PLA-4610-138/DJ/14 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Prezesa Agencji z prośbą o weryfikację przygotowanej analizy, pod kątem „wszystkich zmian dokonanych we wnioskowanym programie lekowym, wprowadzonym w trakcie uzgadniania jego treści”.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono ocenę zmian dotyczących treści projektu programu lekowego dokonanych na etapie konsultacji pomiędzy Ministerstwem Zdrowia, ekspertami klinicznymi i wnioskodawcą.

1.2. Wnioskowana technologia medyczna

1.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. 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>

1.2.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. 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

1.2.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. 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	Brak

1.2.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono opis wnioskowanego programu lekowego „LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA PEMETREKSEDEM (ICD-10 C 34)”.

Tabela 4. Elementy wnioskowanego programu lekowego

ŚWIADCZENIOBIORCY
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Pierwsza linia leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie gruczolakoraka, wie kokomórkowego 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) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego lub w stadium uogólnienia; 4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; 5) w przypadku pojedynczej zmiany - umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) możliwość obiektywnej odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1; 8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 9) 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; 10) 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); 11) 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; 12) 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; 13) 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; 14) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego); 15) brak przeciwwskazań do stosowania cisplatyny (lek stosowany w skojarzeniu z pemetreksedem); 16) brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Leczenie podtrzymujące</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie gruczolakoraka, wie kokomórkowego 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 środkowego 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:
 - a) liczba granulocytów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - b) liczba trombocytów większa lub równa $100\ 000/\text{mm}^3$;
- 11) prawidłowa czynność nerek:
 - a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) klirens kreatyniny większy lub równy $45\ \text{ml}/\text{min}$;
- 12) prawidłowa czynność wątroby:
 - 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.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.3 Druga linia leczenia

- 1) rozpoznanie gruczolakoraka, wie kokomórkowego 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) możliwość obiektywnej odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1;
- 4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;
- 5) w przypadku pojedynczej zmiany - umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;
- 6) 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;
- 7) 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 inh bitorem kinazy tyrozynowej;
- 8) potwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące);
- 9) progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia;
- 10) nieobecność utrwalonych działań niepożądanych w stopniu powyżej 2. według CTCAE v 4.0 po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia;
- 11) wiek powyżej 18 roku życia;
- 12) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 13) 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);
- 14) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego:
 - a) liczba granulocytów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - b) liczba trombocytów większa lub równa $100\ 000/\text{mm}^3$;
- 15) prawidłowa czynność nerek:
 - a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) klirens kreatyniny większy lub równy $45\ \text{ml}/\text{min}$;
- 16) prawidłowa czynność wątroby:
 - 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;
- 17) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego);
- 18) brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu oraz kwasu foliowego i witaminy B12.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:

- 1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1.1. - 2.1.8. dla leczenia w I linii i w ust. 2.2.1. - 2.2.6. dla leczenia podtrzymującego i leczenia w II linii oraz
- 2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

2.1.1 Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia:

- 1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2;
- 2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia:
 - a) odpowiedzi całkowitej lub
 - b) odpowiedzi częściowej, lub
 - 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.

2.1.2 Stosowanie pemetreksedu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

2.1.3 W czasie leczenia konieczne jest trzykrotne wykonanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- 1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- 2) w połowie leczenia - po drugim cyklu;
- 3) po zakończeniu leczenia - po czwartym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

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.

2.1.5 Badania obrazowe obejmują ocenę:

- 1) zmiany pierwotnej:
 - a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub
 - b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 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.

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.

2.1.7 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

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.

2.2.1. Stosowanie pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego lub II linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

2.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- 1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- 2) w czasie leczenia – co 2 cykle leczenia – ważność badania – 14 dni;
- 3) po zakończeniu leczenia - po ostatnim cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

2.2.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:

- 1) zmiany pierwotnej:
 - a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub
 - b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 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.

2.2.4 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.

2.2.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

2.2.6 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."

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby oceniona według kryteriów skali RECIST 1.1;
 - a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub
 - b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany – potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 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). Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC

<p>stopień 1 lub 2);</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE
<p>1.1 Zalecana dawka wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała.</p> <p>1.2 Podanie leku obejmuje 10-minutowy wlew dożylny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>1.3 W dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę.</p> <p>1.4 W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci otrzymujący pemetreksed powinni również otrzymywać suplementację witaminową:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek: <ol style="list-style-type: none"> a) codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1000 mikrogramów doustnie, b) w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu - co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1000 mikrogramów doustnie; 2) witamina B12: <ol style="list-style-type: none"> a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo, b) co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni – 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu poprzedzającym lub w dniu podania pemetreksedu. <p>1.5 Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia obejmuje wyłącznie schemat z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m², w 2-godzinny wlew, 30 minut po zakończeniu podawania pemetreksedu, w pierwszym dniu każdego cyklu co 21 dni.</p>
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 8) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym; 9) 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; 10) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej. <p>Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. <p>W przypadku leczenia w ramach I linii badania wykonywane są po 2, 4 i 6 cyklu leczenia (w przypadku kontynuacji do 6 cykli). W przypadku leczenia podtrzymującego lub leczenia II linii badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – ważność badania 14 dni."</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

2. Analiza zmian w zapisów programu lekowego

2.1. Wykaz zmian w stosunku do obowiązującego programu – I i II linia

Tabela 5. Wykaz zmian w programie w I i II linii

Obowiązujący program lekowy*	Wnioskowany program lekowy
Kryteria kwalifikacji – I 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 zmniejszona 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 – II 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 zmniejszona 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”
Określenie czasu leczenia w programie – I linia leczenia	
„Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)”	„Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) 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	
2.1.1 Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej a bo drugiej linii leczenia: 1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2; 2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia: a) odpowiedzi całkowitej lub b) odpowiedzi częściowej, lub 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. 2.1.2 Stosowanie pemetreksedu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych. 2.1.3 W czasie leczenia konieczne jest trzykrotne wykonanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):	2.2.1. Stosowanie pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego lub II linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. 2.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): 1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 2) w czasie leczenia – co 2 cykle leczenia – ważność badania – 14 dni; 3) po zakończeniu leczenia - po ostatnim cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku. 2.2.3 Badania obrazowe obejmują ocenę: 1) zmiany pierwotnej:

<p>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 2) w połowie leczenia - po drugim cyklu; 3) po zakończeniu leczenia - po czwartym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku. 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. 2.1.5 Badania obrazowe obejmują ocenę: 1) zmiany pierwotnej: a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 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. 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. 2.1.7 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). 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>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 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. 2.2.4 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. 2.2.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). 2.2.6 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>
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: a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo, b) co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni – 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu”</p>	<p>„2) witamina B12: a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo, 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; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny. Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku.”</p>	<p>„1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej. Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku.”</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia	
<p>„3.1 Pemetreksed w pierwszej albo drugiej linii leczenia: 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; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. 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; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. W przypadku leczenia w ramach I linii badania wykonywane są po 2, 4 i 6 cyklu leczenia (w przypadku kontynuacji do 6 cykli). W przypadku leczenia podtrzymującego lub leczenia II linii badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – ważność badania 14 dni.”</p>

* Obwieszczenie MZ z dnia 22.08.2014 r., czcionka **bold** - zaznaczenia własne analityków Agencji

2.2. Uwagi Agencji do zaproponowanych zmian w treści programu lekowego

- **Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego postaci zaawansowanej**

Zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta wskazują, iż „ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa”.

W badaniach klinicznych z randomizacją (Scagliotti 2008, PARAMOUNT) jako kryterium włączenia przyjmowano „brak wcześniejszej chemioterapii” (Scagliotti 2008 – „chemotherapy-naive”, PARAMOUNT – „no previous systemic chemotherapy for lung cancer including adjuvant”) przy czym w badaniu PARAMOUNT dookreślono w kryteriach wykluczenia, iż zabronione było stosowanie chemioterapii w kierunku raka płuca na dowolnym etapie leczenia/zaawansowania („exclusion criteria: prior systemic chemotherapy for lung cancer, including adjuvant therapy, for any stage of NSCLC”). W obydwu wskazanych badaniach dopuszczalne było wcześniejsze stosowanie radioterapii.

- **Dawkowanie witaminy B₁₂**

Zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta wskazują, iż „w tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podania pemetreksedu”.

W badaniach Scagliotti 2008 oraz Hanna 2004 podawanie witaminy B₁₂ rozpoczynano na 1 do 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie podawano co 9 tygodni („vitamin B₁₂ injection (1,000 µg) every 9 weeks, beginning 1 to 2 weeks before the first dose and continuing until 3 weeks after the last dose of study treatment”, „1,000 µg vitamin B₁₂ injection was administered intramuscularly approximately 1 to 2 weeks before the first dose of pemetrexed and was repeated approximately every 9 weeks until after discontinuation”). W badaniu PARAMOUNT wskazano, iż witamina B₁₂ była podawana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Alimta („all patients will receive standard folic acid and vitamin B₁₂ supplementation and prophylactic dexamethasone, as specified in the pemetrexed label”).

- **Określenie czasu leczenia – ocena wg RECIST**

W głównych, rejstracyjnych badaniach dla pemetreksedu odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów RECIST1.0 (Scagliotti 2008, PARAMOUNT) lub kryteriów Southwest Oncology Group (Hanna 2004).

Zmiany zaproponowane we wnioskowanym programie lekowym, tj. uściślenie w punkcie 2. „Określenie czasu leczenia w programie” skali wg której dokonuje się oceny skuteczności leczenia z „RECIST” na „RECIST 1.1” są zgodne z aktualnie obowiązującym programem lekowym. W aktualnie obowiązującym programie wersja RECIST wskazana jest w punkcie 3. „Kryteria wyłączenia z programu”. Zapis ten implikuje wykorzystanie do oceny skuteczności leczenia wersji 1.1 RECIST.

- **Kryteria kwalifikacji – możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi wg RECIST 1.1**

W głównych badaniach dla pemetreksedu kryteria kwalifikacji obejmowały obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej wg RECIST1.0 (Scagliotti 2008, PARAMOUNT) lub możliwość zmierzenia lub oceny choroby (Hanna 2004 – „measurable or evaluable disease”).

Zgodnie z zapisami zarówno RECIST 1.0 jak i RECIST 1.1 w przypadku gdy celem jest ocena obiektywnej odpowiedzi (jako pierwszorzędowy punkt końcowy) badanie powinno objąć jedynie pacjentów z chorobą mierzalną („measurable disease”) przed badaniem („at baseline”), przy czym jako chorobę mierzalną określa się obecność przynajmniej jednej mierzalnej zmiany.

Definicja zmiany mierzalnej różni się w zależności od wersji RECIST. W wersji 1.1 jako mierzalną zmianę nowotworową uznaje się zmianę o minimalnym rozmiarze (największa średnica w płaszczyźnie badania):

- 10 mm w tomografii komputerowej (TK) lub w badaniu przedmiotowym przy użyciu suwmiarki,
- 20 mm w badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej.

W wersji 1.0 jako mierzalną zmianę nowotworową uznaje się zmianę o minimalnym rozmiarze (największa średnica w płaszczyźnie badania):

- 10 mm w spiralnej tomografii komputerowej,
- 20 mm w badaniu przedmiotowym.

W wytycznych klinicznych zaleca się stosowanie kryteriów RECIST 1.1 (ESMO 2014 – „Response evaluation is recommended after two to three cycles of chemotherapy using the same initial radiographic investigation which demonstrated tumour lesions. (...) Measurements and response reporting should follow RECIST criteria v1.1”, PTOK 2013 – „możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie, przy czym zalecane są kryteria klasyfikacji RECIST (response evaluation criteria in solid tumours) w wersji 1.1”).

- **Przerzuty OUN**

W rejestracyjnych badaniach dla pemetreksedu przerzuty do OUN były kryterium wykluczenia z badania jedynie w przypadkach objawowych (Scagliotti 2008 – „progressive brain metastases”, Hanna 2004 – „symptomatic or uncontrolled brain metastases”, PARAMOUNT – „Patients with CNS metastases were eligible if the metastases were stable and successfully treated with local therapy (that is, stable treated metastases), and the patient was off corticosteroids for at least 4 weeks”).

Wytyczne kliniczne (ESMO 2014) wskazują, iż stosowanie leczenia systemowego jest zasadne u pacjentów z brakiem objawów ze strony przerzutów w OUN („Systemic therapy is a reasonable option for patients with no or relatively minor symptoms from brain metastases with early radiotherapy intervention in the case of the development or progression of symptoms while on treatment”).

Stosowanie kortykosteroidów u pacjentów z przerzutami w OUN jako kryterium kwalifikacji zostało opisane w badaniu PARAMOUNT (brak informacji w badaniach Scagliotti 2008, Hanna 2004), gdzie wskazano na konieczność ich niestosowania przez (od) przynajmniej 4 tygodnie („patient was off corticosteroids for at least 4 weeks”). Podobnie wytyczne kliniczne (ESMO 2014) wskazują, iż stosowanie kortykosteroidów w przypadku bezobjawowych przerzutów w OUN nie jest zalecane („corticosteroids are not recommended in case of asymptomatic brain metastases”).

- **Stosowanie pemetreksedu w II linii po TKI EGFR**

Stosowanie pemetreksedu w II linii po TKI EGFR było m.in. przedmiotem badania Dong 2014. W badaniu tym porównywano stosowanie docetakselu i pemetreksedu po niepowodzeniu I linii leczenia TKI EGFR (erlotynib, gefitynib) u pacjentów z gruczolakami w stopniu IIIb lub IV. Badanie zostało przeprowadzone w Chinach.

Wyniki skuteczności były zbliżone między grupami, przy czym pemetreksed charakteryzował się korzystniejszym niż docetaksel profilem bezpieczeństwa. Wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego były zbliżone do wyników uzyskiwanych w badaniu rejestracyjnym (Hanna 2004).

Dodatkowo odnaleziono publikację Kim 2013 w której wskazano na zależność pomiędzy stosowaniem pemetreksedu po progresji w trakcie leczenia gefitynibem a wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów (18,5 vs 8,6 miesiąca; HR = 0,45; p = 0,008), co może wskazywać na zasadność kliniczną takiego postępowania.

- **Badania laboratoryjne**

Zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego wskazują na konieczność wykonywania okresowych badań układu krwiotwórczego, funkcji nerek i wątroby:

„Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby.

Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe.”

- **Wyłączenie z programu – sprawność ECOG**

W żadnym z głównych badań dla pemetreksedu (Scagliotti 2008, Hanna 2004, PARAMOUNT) kryterium zakończenia leczenia nie było pogorszenie sprawności wg ECOG do 2-4.

Należy podkreślić, iż w badaniu Hanna 2004 (II linia leczenia) włączano pacjentów w stopniu sprawności 0 do 2 wg ECOG. Ostatecznie do badania włączono prawie 12% pacjentów ze stopniem sprawności 2 wg ECOG, jednakże wyniki tych pacjentów były znacznie gorsze niż wyniki pacjentów w stopniu sprawności 0-1 wg ECOG.

- **Czas leczenia – II linia do progresji**

W badaniu rejestracyjnym Hanna 2004 podawanie pemetreksedu w ramach leczenia II linii trwało do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia, decyzji pacjenta lub badacza o przerwaniu leczenia. Mediana cykli leczenia w badaniu wyniosła dla pemetreksedu 4 (zakres: 1-20), co wskazuje, iż część pacjentów przyjęła więcej cykli terapii niż dopuszczają zapisy aktualnie obowiązującego w Polsce programu lekowego (4-6).

W wytycznych klinicznych zaleca się uzależnienie czasu leczenia od wyników kontroli choroby i toksyczności (PTOK 2013 – „Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów”; ESMO 2014 – „Second-line treatment duration should be individualised, as the registration trials of pemetrexed, docetaxel, and erlotinib did not limit therapy to a set number of treatment cycles. Notably, treatment may be prolonged if disease is controlled and toxicity acceptable”).

- **Monitorowanie skuteczności leczenia**

W głównych badaniach dla pemetreksedu (Scagliotti 2008, Hanna 2004, PARAMOUNT) ocena skuteczności leczenia wykonywana była przed podaniem leku („at baseline”) a następnie co dwa cykle („every two cycles”, „every other cycle”, „every other cycle (6 weeks [±1])”).

- **Kryteria kwalifikacji – działania niepożądane**

W polskich wytycznych klinicznych (PTOK 2013) wskazuje się, iż „leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CTH”.

W badaniu rejestracyjnym Hanna 2004 jako kryterium wykluczenia dotyczące toksyczności wcześniejszego leczenia wskazano jedynie występowanie obwodowej neuropatii ≥ 3 stopnia wg Common Toxicity Criteria (CTC)¹ oraz znaczny spadek wagi ($\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 tygodni). Dodatkowo w kryteriach włączenia wskazano na konieczność prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego, nerek oraz wątroby („adequate bone marrow, renal, and hepatic function”).

¹ w publikacji wskazano, iż ocena toksyczności będzie wykonywana zgodnie z wersją 2 (CTC version 2)

3. Opinie Ekspertów w zakresie wnioskowanych zmian w programie lekowym

3.1. Opinie odnośnie do zmian w stosunku do obowiązującego programu – I i II linia

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie nadesłanych uwag do projektu programu uzgodnionego z wnioskodawcą. Spośród trzech ekspertów do których zwrócono się z zapytaniem o zaopiniowanie zmian, [REDAKTOWANE] szczegółowo odniósł się z do proponowanych zapisów. W tabeli przedstawiono jedynie punkty odnośnie których ekspert zgłosił uwagi, pozostałe zmiany w programie zostały uznane przez eksperta za zasadne.

Tabela 6. Zestawienie uwag ekspertów do projektu zmian w programie

Obowiązujący program lekowy*	Wnioskowany program lekowy	Uwagi do zmian w programie
Kryteria kwalifikacji – I linia leczenia		
„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”	[REDAKTOWANE] Niejasne sformułowanie – powinno być brak OBJAWOWYCH przerzutów... Przerzuty po radioterapii nie znają, ale mogą się stać bezobjawowe – rozumiem, że o to chodzi.
Kryteria Kwalifikacji – II linia leczenia		
„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”	[REDAKTOWANE] Niejasne sformułowanie – powinno być brak OBJAWOWYCH przerzutów... Przerzuty po radioterapii nie znają, ale mogą się stać bezobjawowe – rozumiem, że o to chodzi.
„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 ”	„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 ”	W odniesieniu do chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii (leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej) standardowym postępowaniem jest dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny, a nie monoterapia pemetreksedem.
Określenie czasu leczenia w programie – II linia leczenia		
2.1.1 Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej albo drugiej linii leczenia: 1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2; 2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia: a) odpowiedzi całkowitej lub b) odpowiedzi częściowej, lub 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. 2.1.2 Stosowanie pemetreksedu może być	2.2.1. Stosowanie pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego lub II linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. 2.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): 1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 2) w czasie leczenia – co 2 cykle leczenia – ważność badania – 14 dni; 3) po zakończeniu leczenia - po ostatnim cyklu	[REDAKTOWANE] Zmiana zasadna w odniesieniu do II linii leczenia, niezasadna w odniesieniu do leczenia podtrzymującego (vide odrębna opinia) (przyp. analityków Agencji: dotyczy zmian w 2.2.1) Zmiany zasadne (przyp. analityków Agencji: dotyczy zmian innych niż w 2.2.1)

<p>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>2.1.5 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 (odpowiedź) 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>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>2.2.4 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>2.2.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p> <p>2.2.6 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>	
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”	Lepiej byłoby po prostu: obniżenie stopnia sprawności według kryteriów WHO lub ECOG

* Obwieszczenie MZ z dnia 22.08.2014 r., czcionka **bold** - zaznaczenia własne analityków Agencji

3.2. Opinie odnośnie do zmian w stosunku do obowiązującego programu – pozostałe

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

Podtrzymujące leczenie chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym jest postępowaniem o dyskusyjnej wartości. Przyczyną osobistych wątpliwości jest:

- brak wartościowych kryteriów kwalifikowania (najistotniejsza wątpliwość – kwalifikowanie chorych z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby po indukującej chemioterapii);
- brak porównania wartości podtrzymującego leczenia stosowanego bezpośrednio po indukującej chemioterapii z leczeniem odroczonym do momentu wystąpienia progresji choroby;
- brak korelacji między stosunkowo niewielkim wydłużeniem czasu przeżycia ogółem i zasadniczą poprawą jakości życia w następstwie stosowania podtrzymującego leczenia.

Dr hab. Piotr Potemski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej

„Z zapisów programu bezpośrednio NIE WYNIKA na czym ma polegać leczenie podtrzymujące (domyślam się, że na monoterapii pemetreksedem). Podobnie nie jest jasne, że w 2. linii leczenia pemetreksed ma być stosowany w monoterapii. Punkt 1.5 w sekcji „Schemat dawkowania leków w programie” wskazuje wyłącznie na skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem a powinien zawierać akapit o monoterapii (leczenie podtrzymujące, leczenie 2. linii). Podstawowe zapisy programu są więc moim zdaniem niejasne.

Ponadto, w badaniu III fazy PARAMOUNT oceniającym skuteczność leczenia podtrzymującego pemetreksedem stosowano w fazie indukcyjnej 4 kursy skojarzenia pemetreksedu z cisplatyną, niezależnie od stopnia odpowiedzi na leczenie. Zapisy programu wskazują na możliwość podania chorym z dobrą odpowiedzią aż 6 kursów (sekcja „Świadczeniobiorcy”, punkt 2.1.1). Taka sytuacja dotyczy jednak chorych leczonych w badaniu III fazy w 1. linii skojarzeniem pemetreksedu z cisplatyną BEZ leczenia podtrzymującego (Scagliotti G. i wsp. J Clin Oncol 2008; 26: 3542).”

„Najważniejszą proponowaną zmianą jest wprowadzenie leczenia podtrzymującego lekiem Alimta (pemetreksed) u chorych bez progresji po ukończeniu zasadniczej fazy dwulekowego leczenia. Sytuacji takiej nie zawarto w powyższej tabeli (leczenie II linii dotyczy chorych z progresją, u których zmienia się schemat leczenia, podczas gdy leczenie podtrzymujące oznacza kontynuację leczenia u chorych bez progresji). Grupę chorych kwalifikujących się do podtrzymującego leczenia oceniam na ok. 300 w skali roku, średni czas leczenia ok. 3 mies.

Leczenie podtrzymujące w niedrobnokomórkowym raku płuca jest bardzo kontrowersyjne. Co prawda są wyniki badania III fazy wskazujące na wydłużenie całkowitego przeżycia, ale efekt ten jest niewielki (różnica w medianie 1,3 mies), wpływ na jakość życia nieznany, a to jest ważniejsze niż niewielkie wydłużenie czasu życia. Przewidywany czas przeżycia chorych na zaawansowanego NDRP jest względnie krótki (kilka miesięcy) i spędzenie tego czasu na długotrwałym, związanym z niedogodnościami leczeniu, budzi wątpliwości. Ewentualną decyzję refundacyjną należy rozpatrywać w kontekście innych, pilniejszych niezaspokojonych potrzeb w tej grupie chorych, w szczególności nowych leków ukierunkowanych molekularnie o spektakularnej aktywności (kryzotynib, afatinib).”

4. Analiza ekonomiczna

Ocena skutków ekonomicznych wnioskowanych zmian w zakresie I oraz II linii leczenia, dotyczy wprowadzenia zapisu zmieniającego czas stosowania pemetreksedu w II linii leczenia z 4-6 cykli w aktualnie obowiązującym programie na do progresji choroby lub wystąpienia toksyczności, która wymaga zaprzestania leczenia.

W związku z brakiem badań porównujących schematy prowadzenia leczenia w drugiej linii przez 4-6 cykli w porównaniu do leczenia do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, nie jest możliwa ocena inkrementalna (analiza kosztów użyteczności) takiego porównania.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie kosztów leczenia II linii. Ilość dawek oszacowano na podstawie badania Bearz 2008 dla scenariusza aktualnego (do 6 cykli leczenia, cena pemetreksedu zgodna z aktualnym obwieszczeniem MZ) oraz prognozowanego (możliwe więcej niż 6 cykli leczenia, cena pemetreksedu zgodna z wnioskiem refundacyjnym). Dla obydwu scenariuszy przyjęto dawkowanie pemetreksedu zgodne z zapisami programu (500 mg/m²), średnią powierzchnię ciała pacjenta 1,8 m².

W związku z faktem, iż dominującym kosztem będzie koszt leczenia pemetreksedu, na potrzeby niniejszego opracowania pominięto pozostałe koszty (tj. m.in. koszty monitorowania bezpieczeństwa leczenia, koszty monitorowania skuteczności leczenia).

Tabela 7. Porównanie kosztów leczenia II linii

Scenariusz	Ilość cykli	Koszt [zł]	Δ Koszt [zł]	CZN [zł/opak.]	
				500 mg	100 mg
Istniejący	4,25	23 511,90	-	-	-
Prognozowany	4,35			3 438,40	687,68

Obliczone na podstawie dawkowania z badania Beraz 2008 koszty leczenia pemetreksedem w II linii wyniosły 23 511,90 zł dla scenariusza aktualnego oraz [redacted] dla scenariusza prognozowanego.

Oszacowane ceny zbytu netto, przy których ulegną zrównaniu koszty stosowania leczenia II linii pemetreksedem w scenariuszu istniejącym i scenariuszu prognozowanym, wynoszą 3 438,40 zł za opakowanie leku Alimta 500 mg oraz 687,68 zł za opakowanie leku Alimta 100 mg.

5. Analiza wpływu na budżet

W związku z proponowanymi zmianami w programie lekowym, podjęto próbę oszacowania wnioskowanych zmian na wydatki płatnika publicznego w Polsce.

Za zmiany które potencjalnie mogą mieć wpływ na wydatki płatnika uznano:

- zmianę czasu leczenia w II linii pemetreksedem z 4-6 cykli na do progresji choroby lub wystąpienia toksyczności, która wymaga zaprzestania leczenia;
- włączenie do leczenia w II linii pemetreksedem pacjentów leczonych wcześniej TKI EGFR.

W związku z faktem, iż dominującym kosztem będzie koszt leczenia pemetreksedu, na potrzeby niniejszego opracowania pominięto pozostałe koszty (tj. m.in. koszty monitorowania bezpieczeństwa leczenia, koszty monitorowania skuteczności leczenia).

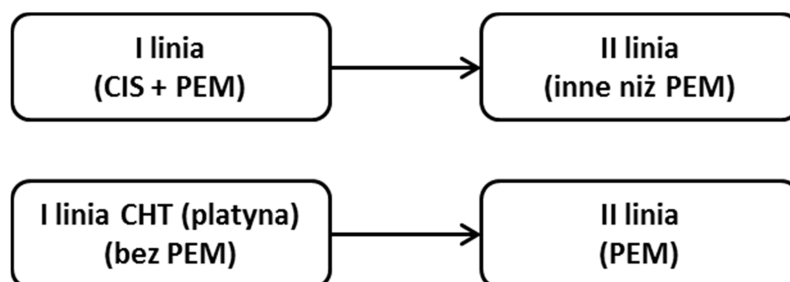
W oszacowaniach nie uwzględniono wpływu zmiany programu lekowego polegającej na wprowadzeniu leczenia podtrzymującego na populację pacjentów leczonych pemetreksedem w drugiej linii. Założenie takie przyjęto w związku z następującymi faktami:

- kryterium wykluczenia z badań pemetreksedu II linii (Hanna 2004 i in.) obejmowało wcześniejsze stosowanie pemetreksedu (co oznacza, iż brak jest wyników dla tak zdefiniowanej populacji),
- leczenie pemetreksedem w I linii obejmuje ok. 25% pacjentów, przy czym progresja choroby obserwowana jest u ok. połowy pacjentów w leczeniu indukcyjnym, zaś obiektywna odpowiedź występuje u ok. 25-30% pacjentów.

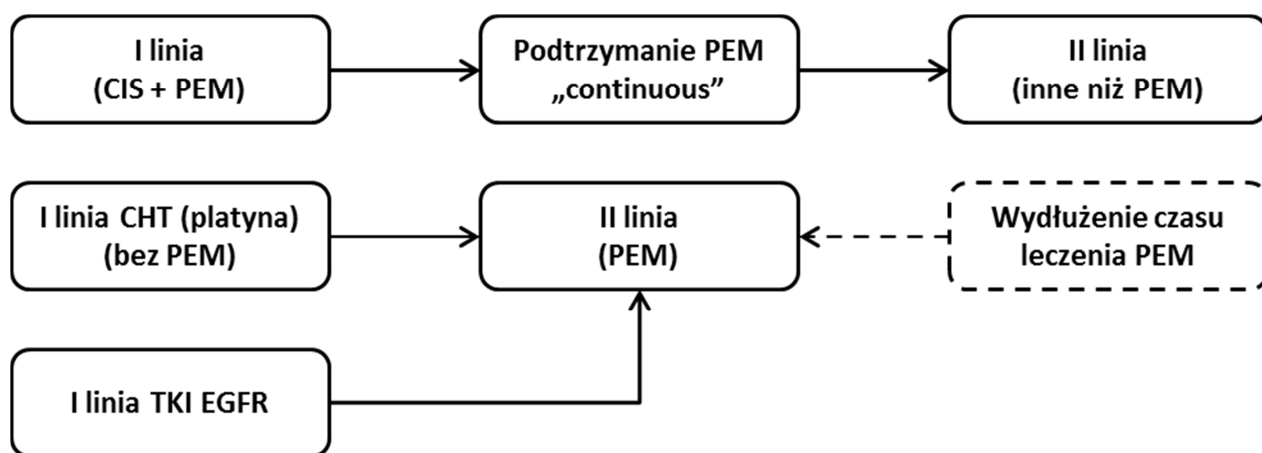
Powyższe dane wskazują, iż przeważająca część pacjentów leczonych pemetreksedem w II linii, w pierwszej linii będzie stosowała inne schematy leczenia niż CIS/PEM (tj. schematy oparte na karboplatynie, CIS/GEM).

Na potrzeby niniejszego opracowania ostatecznie rozważono następujące scenariusze (schematy):

- Scenariusz istniejący



- Scenariusz prognozowany



W scenariuszu istniejącym pacjenci z NDRP mogą być leczeni przy zastosowaniu schematu CIS + PEM w I linii leczenia w programie lekowym lub jednym z innych schematów opartych na platynie bez pemetreksedu poza programem lekowym (leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii). Następnie w drugiej linii u pacjentów po schemacie CIS + PEM zastosowane będą inne niż pemetreksed schematy leczenia dostępne w ramach katalogu chemioterapii (np. docetaksel, schematy oparte na platynie, gemcytabina). U pacjentów leczonych w I linii schematami opartymi na platynie (głównie karboplatyna i ciplatyna) w drugiej linii leczenia możliwe będzie zastosowanie monoterapii PEM w ramach programu lekowego (przy założeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji).

W scenariuszu prognozowanym po wprowadzeniu wnioskowanych zmian w zakresie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu, w chwili stwierdzenia u pacjentów progresji po terapii podtrzymującej skutkowałą będzie leczeniem w ramach II linii leczenia z zastosowaniem substancji czynnej innej niż pemetreksed (leczenie analogiczne jak w scenariuszu istniejącym).

Analogicznie jak w scenariuszu istniejącym, w przypadku pacjentów leczonych jednym z innych schematów opartych na platynie bez pemetreksedu poza programem lekowym w drugiej linii leczenia możliwe będzie zastosowanie monoterapii PEM w ramach programu lekowego (przy założeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji). Przy czym w związku z wnioskowanymi zmianami w programie lekowym w zakresie II linii leczenia w tej opcji należy uwzględnić wydłużenie czasu leczenia pacjentów w II linii z 4-6 cykli na leczenie do progresji choroby oraz możliwość kwalifikacji pacjentów po wcześniejszym leczeniu I linii TKI EGFR.

Tabela 8. Oszacowania populacji docelowej w programie

Populacja	Wartość	2015 r.	2016 r.	2017 r.	Źródło
ICD-10 C 34	20 000	20 000	20 000	20 000	KRN
NDRP	80%	16 000	16 000	16 000	Jassem 2008
Niepłaskonabłonkowy	70%	11 200	11 200	11 200	PTOK 2013

IIIb/IV	60%	6 720	6 720	6 720	Krzakowski 2009
I linia	60%	4 032	4 032	4 032	Ritzwoller 2012
II linia	25%	1 008	1 008	1 008	Ramsey 2008
Korekta	75%	-	-	-	DGL 2013
Pemetreksed I linia	26%	786	786	786	badanie rynkowe*
Pemetreksed II linia	26%	197	197	197	badanie rynkowe*

* wyniki badania rynkowego przedstawionego przez wnioskodawcę (założono jednakowy odsetek dla I i II linii)

Do oszacowań populacji wprowadzono korektę w wysokości 75%, związaną z niezgodnościami oszacowań w oparciu o dane populacyjne z danymi refundacyjnymi (DGL 2013 r.). Na podstawie danych DGL oraz wartości średniej liczby cykli dla I linii (na podst. Scagliotti 2008) i II linii (Hanna 2004) oszacowano przy założeniu 25% odsetka pacjentów leczonych w II linii (Ramsey 2008) i równych udziałów pemetreksedu w leczeniu I i II linii oszacowano wielkość populacji dla której pemetreksed jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego na 800 i 200 odpowiednio w I i II linii. Wprowadzenie korekty w wysokości 75% zapewnia zgodność z danymi refundacyjnymi.

Korekta została wprowadzona w celu uwzględnienia m.in. z niepewności oszacowań obejmującej w szczególności nieuwzględnienia innych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, jak przerzuty do OUN czy stopień sprawności pacjentów wg ECOG.

Ocena zmiany czasu leczenia w II linii

Dane umożliwiające ocenę zmiany czasu leczenia w programie po wprowadzeniu wnioskowanych zmian odnaleziono w badaniu Bearz 2008. Średnia ilość cykli przy uwzględnieniu wszystkich pacjentów w badaniu wyniosła 3,35. Po wykluczeniu pacjentów którzy otrzymali więcej niż 6 cykli leczenia średnia wyniosła 3,25. Ograniczeniem tych wyników jest fakt, iż w badaniu Bearz 2008 największa liczba cykli wyniosła 9, podczas gdy raportowana w badaniu Hanna 2004 aż 20. W wariantcie alternatywnym przyjęto, iż zamiast wartości w badaniu Bearz 2008 dla pacjentów otrzymujących więcej niż 6 cykli leczenia przyjęta zostanie wartość maksymalna z Hanna 2004.

Tabela 9. Wyniki oszacowań wpływu na budżet NFZ, zmiana dawkowania II linii [mln zł]

Wariant obliczeń	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Oszacowanie wydatków aktualnych	4,62	4,62	4,62
Dawkowanie Bearz 2008, nowa cena PEM			
Dawkowanie Bearz / Hanna, nowa cena PEM			

Dla wariantu Bearz 2008 inkrementalne wydatki NFZ po wprowadzeniu zmiany czasu leczenia II linii zostały oszacowane na [redacted]. Dla wariantu Bearz 2008 + Hanna 2004 inkrementalne wydatki NFZ zostały oszacowane na [redacted].

Ocena włączenia pacjentów leczonych TKI EGFR

Na podstawie danych NFZ (DGL za 2013 r.) i przy przyjęciu średniego czasu leczenia TKI EGFR ok. 10 miesięcy oszacowano liczbę pacjentów leczonych w Polsce w ramach programu lekowego na 133. Populacja ta może obejmować zarówno leczenie I jak i II linii. W związku z powyższym na podstawie danych z badania rynkowego przedłożonego przez wnioskodawcę (wykorzystano ostatnie dostępne dane) i przy założeniu, iż w II linii leczonych będzie 4 razy mniej pacjentów niż w I linii oszacowano, iż proporcja pacjentów leczonych w I linii do pacjentów w II linii wyniesie ok. 0,5. Na podstawie powyższego oszacowano, iż do leczenia pemetreksedem może zostać potencjalnie włączonych dodatkowo 23 pacjentów (50% ulegających progresji po pierwszej linii). Z tego tylko u części zostanie zastosowany pemetreksed, w związku z większą dostępnością innych terapii (docetaksel, pochodne platyny). Odsetek pacjentów leczonych pemetreksedem oszacowano na podstawie danych z badania Rosell 2012 gdzie podano, iż tylko 13% z pacjentów stosujących leczenie systemowe będzie stosowało chemioterapię inną niż oparta na platynie. Ostatecznie przyjęto, iż połowa pacjentów (6,5%) zastosuje pemetreksed (3% I linii EGFR). Odsetek ten jest

zgodny z opinią eksperta, wg którego leczeniem z wyboru w tej grupie pacjentów są schematy oparte na platynie, nie zaś monoterapia pemetreksedem.

Tabela 10. Wyniki oszacowań wpływu na budżet NFZ, uwzględnienie pacjentów leczonych TKI EGFR [mln zł]

Wariant obliczeń		2015 r.	2016 r.	2017 r.
Oszacowanie wydatków aktualnych		4,62	4,62	4,62
Uwzględnieniu pacjentów leczonych TKI EGFR + nowa cena PEM	50%	■	■	■
	25%	■	■	■
	3%	■	■	■
	0%	■	■	■

Inkrementalne wydatki NFZ po wprowadzeniu zmiany polegającej na włączeniu pacjentów leczonych TKI EGFR w I linii zostały oszacowane na ■, przy założeniu, iż 3% pacjentów zastosuje pemetreksed po I linii leczenia TKI EGFR.

Ocena łączna powyższych zmian

W tabeli poniżej przedstawiono powyższe zmiany uwzględnione łącznie w wariantcie podstawowym (dawkowanie Bearz 2008 + 3% TKI EGFR), minimalnym (dawkowanie Bearz 2008 + 0% TKI EGFR) i maksymalnym (dawkowanie Bearz 2008 i Hanna 2004 + 50% TKI EGFR).

Tabela 11. Wyniki oszacowań wpływu na budżet NFZ [mln zł]

Wariant obliczeń	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Oszacowanie wydatków aktualnych	4,62	4,62	4,62
Oszacowanie minimalne zmian	■	■	■
Oszacowanie podstawowe zmian	■	■	■
Oszacowanie maksymalne zmian	■	■	■

Dla wariantu podstawowego inkrementalne wydatki NFZ po wprowadzeniu łącznych zmian zostały oszacowane na ■. Dla wariantu minimalnego inkrementalne wydatki NFZ zostały oszacowane na ■, dla maksymalnego na ■.

Oszacowania wpływu na budżet na podstawie opinii ekspertów

Wystąpiono o opinie ekspertów klinicznych w zakresie oszacowania populacji pacjentów uczestniczących w programie lekowym. W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane opinie.

Tabela 12. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Wariant obliczeń	II linia w Programie Lekowym
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	800
Dr hab. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	bd
■	600 – 800

Oszacowania ekspertów klinicznych wskazują na wartości zbliżone do ok. 800 pacjentów (najczęściej wskazywana odpowiedź). Eksperti wskazali, iż wprowadzenie wnioskowanych zapisów w programie lekowym nie wpłynie na zmianę wielkości populacji (wskazano jednakowe wielkości dla wariantów przed i po zmianach).

W chwili obecnej w II linii leczenia w programie lekowym refundowane są pemetreksed, erlotynib i gefitynib. Do lipca 2014 r. w II linii refundowany był również docetaksel (od lipca docetaksel jest dostępny w katalogu

chemioterapii). Przyjęto, iż powyższe oszacowania dotyczą wszystkich czterech leków (docetaksel, pemetreksed, gefitynib, erlotynib).

Ostatecznie wpływ na budżet NFZ na podstawie opinii ekspertów oszacowano na podstawie populacji pacjentów leczonych w II linii w programie wskazanej przez ekspertów (800), odsetka zajęcia rynku na podstawie badania rynkowego wnioskodawcy oraz zmiany czasu leczenia na podstawie badania Bearz 2009. W związku ze wskazaniem przez ekspertów, iż wielkość populacji nie ulegnie zmianie przyjęto 0% odsetek pacjentów leczonych pemetreksedem po I linii TKI EGFR.

Tabela 13. Wyniki oszacowań wpływu na budżet NFZ na podstawie populacji wskazanej przez ekspertów [mln zł]

Wariant obliczeń	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Oszacowanie wydatków aktualnych	8,36	8,36	8,36
Dawkowanie Bearz 2009 + zmiana ceny PEM			

Dla wariantu oszacowanego na podstawie opinii ekspertów inkrementalne wydatki NFZ zostały oszacowane na [redacted].

6. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

W tabelach poniżej przedstawiono rekomendacje refundacyjne dla pemetreksedu w I i II linii leczenia. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach internetowych agencji i organizacji wskazanych w AWA. Poszukiwano jedynie rekomendacji w języku angielskim.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla I linii leczenia pemetreksedem

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2010	<u>Rekomendacja negatywna</u> Komisja nie rekomenduje stosowania pemetreksedu w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny, ze względu na zbyt wysoki i niepewny wskaźnik opłacalności.
SMC 2010	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną jest akceptowane w I-liniowym leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Terapia powinna być ograniczona do pacjentów z histologicznym potwierdzeniem gruczolaka lub raka wielkomórkowego.
NICE 2009	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Pemetreksed w kombinacji z cisplatyną jest rekomendowany w leczeniu I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, tylko w przypadku histologicznego potwierdzenia gruczolaka lub raka wielkomórkowego. Pacjenci aktualnie leczeni pemetreksedem, niespełniający powyższego kryterium powinni kontynuować terapię do czasu podjęcia decyzji przez lekarza o jej zakończeniu.
PTAC 2008	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</u> Rekomenduje się umieszczenia pemetreksedu na liście leków, pod warunkiem zrównania jego kosztów do innych opcji terapeutycznych, w tym winorebiny, paklitakselu i gemcytabiny.
HAS 2008	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Komisja rekomenduje stosowanie pemetreksedu w ramach lecznictwa szpitalnego, w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z cisplatyną, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej, niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa).

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla II linii leczenia pemetreksedem

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2008	<u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS rekomenduje finansowanie pemetreksedu w II linii leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa – jako leczenia stosowanego w warunkach szpitalnych. Równocześnie zwraca uwagę, że preparat ten w rekomendowanym wskazaniu nie wnosi nic nowego w porównaniu z docetakselem.
SMC 2008	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Stosowanie pemetreksedu jest akceptowane w II-liniowym leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Terapia powinna być ograniczona do pacjentów w dobrym stanie ogólnym, którzy także mogliby zostać poddani leczeniu docetakselem.
CED 2008	<u>Rekomendacja negatywna</u> CED nie rekomenduje finansowania pemetreksedu w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuc, ponieważ jego aktualna cena przewyższa cenę leku alternatywnego (docetakselu). CED jednocześnie wskazuje na możliwość finansowania leku pemetreksed, ty ko w sytuacji znaczącego obniżenia jego ceny.
NICE 2007	<u>Rekomendacja negatywna:</u> NICE nie rekomenduje finansowania pemetreksedu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny. Pacjenci aktualnie leczeni pemetreksedem, niespełniający powyższego kryterium powinni kontynuować terapię do czasu podjęcia decyzji przez lekarza o jej zakończeniu.

PTAC 2007	<u>Rekomendacja negatywna:</u> PTAC podtrzymując wcześniejsze decyzje, nie rekomenduje finansowania pemetreksedu w II linii leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do wówczas finansowanego w II linii leczenia docetakselu.
PBAC 2004	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> PBAC wydał pozytywną rekomendację dla stosowania pemetreksedu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny. Rekomendacja wydana na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z docetakselem o zbliżonej efektywności klinicznej. W wycenie leku należy uwzględnić także koszty premedykacji oraz koszty podania chemioterapii.

7. Kluczowe informacje i wnioski

Problem decyzyjny

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

W dniu 25.09.2014 r. zakończono prace nad analizą weryfikacyjną Agencji, następnie opublikowano ww. analizę wraz z analizami wnioskodawcy w Biuletynie Informacji Publicznej.

W dniu 26.09.2014 r. pismem znak: MZ-PLA-4610-138/DJ/14 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Prezesa Agencji z prośbą o weryfikację przygotowanej analizy, pod kątem „wszystkich zmian dokonanych we wnioskowanym programie lekowym, wprowadzonym w trakcie uzgadniania jego treści”.

Opinie ekspertów – podsumowanie

Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

Podtrzymujące leczenie chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym jest postępowaniem o dyskusyjnej wartości. Przyczyną osobistych wątpliwości jest:

- brak wartościowych kryteriów kwalifikowania (najistotniejsza wątpliwość – kwalifikowanie chorych z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby po indukującej chemioterapii);
- brak porównania wartości podtrzymującego leczenia stosowanego bezpośrednio po indukującej chemioterapii z leczeniem odroczone do momentu wystąpienia progresji choroby;
- brak korelacji między stosunkowo niewielkim wydłużeniem czasu przeżycia ogółem i zasadniczą poprawą jakości życia w następstwie stosowania podtrzymującego leczenia.

Dr hab. Piotr Potemski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej

„Z zapisów programu bezpośrednio NIE WYNIKA na czym ma polegać leczenie podtrzymujące (domyślam się, że na monoterapii pemetreksedem). Podobnie nie jest jasne, że w 2. linii leczenia pemetreksed ma być stosowany w monoterapii. Punkt 1.5 w sekcji „Schemat dawkowania leków w programie” wskazuje wyłącznie na skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem a powinien zawierać akapit o monoterapii (leczenie podtrzymujące, leczenie 2. linii). Podstawowe zapisy programu są więc moim zdaniem niejasne.

Ponadto, w badaniu III fazy PARAMOUNT oceniającym skuteczność leczenia podtrzymującego pemetreksedem stosowano w fazie indukcyjnej 4 kursy skojarzenia pemetreksedu z cisplatyną, niezależnie od stopnia odpowiedzi na leczenie. Zapisy programu wskazują na możliwość podania chorym z dobrą odpowiedzią aż 6 kursów (sekcja „Świadczeniobiorcy”, punkt 2.1.1). Taka sytuacja dotyczy jednak chorych leczonych w badaniu III fazy w 1. linii skojarzeniem pemetreksedu z cisplatyną BEZ leczenia podtrzymującego (Scagliotti G. i wsp. J Clin Oncol 2008; 26: 3542).”

„Najważniejszą proponowaną zmianą jest wprowadzenie leczenia podtrzymującego lekiem Alimta (pemetreksed) u chorych bez progresji po ukończeniu zasadniczej fazy dwulekowego leczenia. Sytuacji takiej nie zawarto w powyższej tabeli (leczenie II linii dotyczy chorych z progresją, u których zmienia się schemat leczenia, podczas gdy leczenie podtrzymujące oznacza kontynuację leczenia u chorych bez progresji). Grupę chorych kwalifikujących się do podtrzymującego leczenia oceniam na ok. 300 w skali roku, średni czas leczenia ok. 3 mies.

Leczenie podtrzymujące w niedrobnokomórkowym raku płuca jest bardzo kontrowersyjne. Co prawda są wyniki badania III fazy wskazujące na wydłużenie całkowitego przeżycia, ale efekt ten jest niewielki (różnica w medianie 1,3 mies), wpływ na jakość życia nieznany, a to jest ważniejsze niż niewielkie wydłużenie czasu życia. Przewidywany czas przeżycia chorych na zaawansowanego NDRP jest względnie krótki (kilka

miesiący) i spędzenie tego czasu na długotrwałym, związanym z niedogodnościami leczeniu, budzi wątpliwości. Ewentualną decyzję refundacyjną należy rozpatrywać w kontekście innych, pilniejszych niezaspokojonych potrzeb w tej grupie chorych, w szczególności nowych leków ukierunkowanych molekularnie o spektakularnej aktywności (kryzotynib, afatinib).”

Ocena zmian w programie lekowym – aspekty kliniczne

Eksperti kliniczni uznają za zasadne większość z wprowadzonych do programu lekowego zmian w zakresie leczenia I i II linii. Przedstawione uwagi odnoszą się głównie do niejasnego sformułowania zapisów dotyczących przerzutów w OUN oraz sposobu w jaki ma być stosowany pemetreksed w leczeniu podtrzymującym i II linii.

Dodatkowo eksperci wyrazili swoje wątpliwości odnośnie refundacji leczenia podtrzymującego pemetreksedem, wskazując na kontrowersje w zakresie oceny wyników klinicznych takiego leczenia.

Szczegółowy opis zmian i uwagi do projektu programu przedstawiono w rozdziale 2.2. *Uwagi Agencji do zaproponowanych zmian w treści programu lekowego.*

Ocena zmian w programie lekowym – aspekty ekonomiczne

W analizie przedstawiono wpływ wprowadzenia zmian dotyczących uwzględnienia w programie możliwości kwalifikacji do leczenia II linii pemetreksedem pacjentów leczonych w I linii TKI EGFR oraz zmiany czasu leczenia II linii pemetreksedem z 4-6 cykli na do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W oszacowaniach opartych na wskaźnikach epidemiologicznych oraz danych dot. refundacji pemetreksedu prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie ok. ██████████

W oszacowaniach opartych opiniach ekspertów prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego jest zbliżony i wyniesie ok. ██████████

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Pemetreksed stosowany w I linii leczenia uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: NICE w 2009 r., SMC w 2010 r. oraz HAS w 2008 r. PTAC w 2008 r. wydało rekomendację pozytywną warunkową (zrównanie kosztów z innymi opcjami terapeutycznymi). PBAC w 2010 r. wydało rekomendację negatywną (zbyt wysoki i niepewny wskaźnik opłacalności).

Pemetreksed stosowany w II linii leczenia uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: SMC w 2008 r., HAS w 2008 r. oraz PBAC w 2004 r. Negatywne rekomendacje wydały następujące instytucje: NICE w 2007 r. (brak efektywności kosztowej), PTAC w 2007 r. (brak dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do docetakselu) oraz CED w 2008 r. (zaznaczono, że istnieje możliwość finansowania leku w sytuacji znaczącego obniżenia ceny).

8. Źródła

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 4.2014), https://www.nccn.org (dostęp 02.10.2014)
ESMO 2014	Reck M., Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii27-iii39 http://annonc.oxfordjournals.org/ (dostęp 02.10.2014)

Badania

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.
Bearz 2008	Bearz A et al. Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: A multi-institutional observational study. Lung Cancer (2008) 60, 240—245
Hanna 2004	Hanna N et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol. 2004; 22(9): 1589-97
Scagliotti 2008	Scagliotti GV et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul 20; 26(21): 3543-51
Dong 2014	Dong L et al. Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. J Int Med Res. 2014 Feb;42(1):191-7
Kim 2013	Kim H et al. Post-Progression Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with Clinically Acquired Resistance to Gefitinib. Lung Cancer. 2014 Feb;83(2):252-8
Ramsey 2008	Ramsey SD et al. Second-line and third-line chemotherapy for lung cancer: use and cost. Am J Manag Care. 2008 May;14(5):297-306
Ritzwoller 2012	Ritzwoller DP et al. Patterns and predictors of first-line chemotherapy use among adults with advanced non-small cell lung cancer in the cancer research network. Lung Cancer. 2012 Dec;78(3):245-52.
Rosell 2012	Rosell R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46.

Rekomendacje refundacyjne

HAS 2008	Haute Autorite Sante. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 26 November 2008.; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/alimta_ct_5800.pdf (dostęp 02.10.2014 r.)
NICE 2009	National Institute for Health and Care Excellence; Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer; 09.2009; http://www.nice.org.uk/guidance/ta181/resources/guidance-pemetrexed-for-the-firstline-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf (dostęp 02.10.2014 r.)
PBAC 2010	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee ; PEMETREXED DISODIUM, powder for I.V. infusion, 100 mg (base) and 500 mg (base), Alimta; 03.2010r.; http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/PEMETREXED_DISODIUM_Mar_2010.pdf (dostęp 02.10.2014 r.)
PTAC 2008	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; Pemetrexed for first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer where histology is either adenocarcinoma or large-cell carcinoma; 23-24.07.2008r. http://www.pharmac.govt.nz/2008/10/08/2008-07%20PTAC%20Minutes.pdf (dostęp 2.10.2014 r.)
SMC 2010	Scottish Medicines Consortium; pemetrexed 100mg, 500mg, powder for concentrate for solution for infusion (Alimta) No. (531/09); 15.01.2010r. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed_Alimta_2nd_Resubmission_FINAL_January_2010_for_w_ebsite.pdf (dostęp 02.10.2014 r.)
CED 2008	Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons, Pemetrexed (for non-small cell lung cancer) 2008, http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/pemetrexed1.pdf (dostęp 2.10.2014)
NICE 2007	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), technology appraisal guidance, Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer, sierpień 2007, http://www.nice.org.uk/guidance/ta124/resources/guidance-pemetrexed-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf (dostęp 02.10.2014)

PBAC 2004	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Outcomes by Meeting, listopad 2004, http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2004-11/positive-recommendations (dostęp 02.10.2014)
PTAC 2007	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). PTAC meeting – 8 & 9 August 2007. http://www.pharmac.govt.nz/2007/08/01/151107.pdf/text (dostęp 02.10.2014)
SMC 2008	Scottish Medicine Consortium (SMC), pemetrexed 500mg vial of powder for solution for intravenous infusion (Alimta®) No. (342/07), sierpień 2008, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pemetrexed__Alimta__2nd_Resubmission_FINAL_August_2008.doc_for_website.pdf (dostęp 02.10.2014)

Inne

Jassem 2008	Jassem J, Krzakowski M. Nowotwory płuca i opłucnej. 2009 Via Medica
Krzakowski 2009	Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, tom 5, nr 1, 1-8
MZ 22.08.2014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. www.mz.gov.pl (dostęp 01.10.2014)
DGL 2013	Komunikat DGL z dnia 26.03.2014 r. www.nfz.gov.pl (dostęp 01.10.2014)
ChPL Alimta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta (11/2012)