



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia
zmian w treści Załącznika C.49. Pemetreksed:
Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca**

Opracowanie nr: OT.4320.4.2020

Data ukończenia: 25 marca 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
b.d.	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdania oceniające (ang. European Public Assessment Reports)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
i.v.	podanie dożylnie
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
p.c.	Powierzchnia ciała
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCHT	Radiocheioterapia
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b 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 świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
2.2. Opis zmian w treści załącznika	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
4. Ocena proponowanych zmian	9
4.1. Rekomendacje kliniczne	9
4.2. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego	12
5. Opinie ekspertów.....	13
6. Wpływ na wielkość populacji docelowej oraz wydatki płatnika	14
7. Źródła.....	15
8. Załączniki.....	15

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

20.01.2020 r.,
PLR.4604.1184.2019.3.JKB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w treści Załącznika C.49. Pemetreksed: Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2..1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem znak PLR.4604.1184.2019.3.JKB (data wpływu do AOTMiT 20.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sprawie zmiany treści Załącznika C.49. Pemetreksed w zakresie terapii nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc.

Zlecenie MZ dotyczy wydanie opinii zawierającej ocenę zasadności klinicznej wnioskowanej zmiany wraz z oszacowaniem zmiany populacji objętej leczeniem i przewidywanego wzrostu kosztów terapii pemetreksedem. Wniosek o propozycję zmiany zapisów w przedmiotowym załączniku złożył Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej, prof. dr hab. Med. Maciej Krzakowski.

W ramach realizacji zlecenia, przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących populacji docelowej, wskazanej przez Konsultanta Krajowego, tj. pacjentów poddawanych chemioterapii złożonej z cisplatyny i pemetreksedu u chorych w stopniu III w ramach radiochemioterapii oraz podjęto próbę oszacowania potencjalnych wydatków płatnika po wprowadzeniu proponowanej zmiany.

2..2. Opis zmian w treści załącznika

Zaproponowana przez Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej zmiana treści ma polegać na usunięciu zapisów o stopniu zaawansowania choroby i linii leczenia. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Propozycja zmian w treści Załącznika C.49. Pemetreksed: Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.

Obecny zapis	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych - w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii);
Proponowany zapis	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych

Konsultant Krajowy uzasadnia potrzebę zmiany faktem potwierdzenia skuteczności pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z napromienianiem w ramach radiochemioterapii. Według Konsultanta wprowadzenie proponowanej zmiany będzie się wiązało ze wzrostem liczby pacjentów objętych leczeniem o ok. 1 500 osób rocznie, będzie to populacja chorych w stopniu III poddana chemioterapii złożonej z cisplatyny i pemetreksedu w ramach radiochemioterapii.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10 C.34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Epidemiologia i etiologia oraz profilaktyka

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań wskazuje na braki w rejestrowaniu zachorowań na raka płuca. Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy w największym stopniu od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (czynne i bierne palenie) oraz — w mniejszym stopniu — od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) i genetycznych (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA). Dotychczasowe próby profilaktyki farmakologicznej raka płuca oraz zmniejszenia umieralności w wyniku stosowania badań przesiewowych z użyciem konwencjonalnej rentgenografii (RTG) i badania cytologicznego płwociny okazały się nieskuteczne. Większą wartość jako badanie przesiewowe ma niskodawkowa tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Wyniki badania NLST (National Lung Screening Trial) wykazały zmniejszenie o około 20% umieralności związanej z rakiem płuca u osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania (wiek 55–74 lata i powyżej 30 paczkolet w wywiadzie) poddanych niskodawkowej TK klatki piersiowej w porównaniu z grupą kontrolną (badanie RTG). Wyniki badania stały się podstawą do opracowania w niektórych krajach programów wczesnego wykrywania raka płuca w grupach o najwyższym ryzyku. W latach 2017 i 2018 opublikowano zalecenia europejskie i polskie dotyczące wykonywania badań przesiewowych, których jednak dotychczas w Europie nie wprowadzono (głównie z powodu trudności w udowodnieniu ich efektywności).

Badania przesiewowe osób z grupy największego ryzyka zachorowania są natomiast finansowane od 2016 roku w Stanach Zjednoczonych. Ostatnio przedstawiono — jedynie w postaci doniesienia zjazdowego — wyniki badania NELSON, które — po dziesięcioletniej obserwacji — wykazały zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca (kobiety — 39%, mężczyźni — 26%) u osób z grupy ryzyka poddanych niskodawkowej TK (kryteria kwalifikowania podobne do badania NLST). Badania przesiewowe muszą być powiązane z — mającą zasadnicze znaczenie — profilaktyką pierwotną (całkowita eliminacja narażenia na dym tytoniowy). Powinny również uwzględniać ocenę występowania rozedmy i ryzyka sercowo-naczyniowego przez określenie uwapnienia w naczyniach wieńcowych. Uzasadnione jest prowadzenie pilotażowych programów wczesnego wykrywania w celu zwiększenia możliwości stosowania doszczętnego leczenia (szczególnie w regionach o niskiej wykrywalności raka płuca w stadium wczesnego zaawansowania). Programy wczesnego wykrywania raka płuca powinny realizować wysokospecjalistyczne ośrodki dysponujące wszystkimi możliwościami rozpoznawania i leczenia tego nowotworu oraz odpowiednim doświadczeniem.

Źródło: PTOK 2019

Patomorfologia i biologia molekularna

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% — wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca. Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) — lub obwodowo. Raki gruczołowe występują częściej w obwodowych częściach płuc. Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności — w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach,

nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej. Obowiązująca od 2015 roku klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) (tab. 1) wprowadziła — w porównaniu z poprzednią wersją z 2011 roku — zmiany, spośród których największe znaczenie mają:

- nowy podział raków gruczołowych i płaskonabłonkowych;
- konieczność wykorzystywania w diagnostyce patomorfologicznej badań immunohistochemicznych (IHC) oraz genetycznych w celu indywidualizacji leczenia;
- zalecenie rozpoznawania raka wielkokomórkowego wyłącznie w materiale pooperacyjnym;
- połączenie w jednej grupie raków z cechami aktywności neuroendokrynnej.

Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>) Rak gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>) Zmiany przedinwazyjne — atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) — rak gruczołowy <i>in situ</i> (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
Rak płaskonabłonkowy	Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokrynne	Rak drobnokomórkowy (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) Rak wielkokomórkowy (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>) Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynnokomórkowa (<i>diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	Rak mięsakowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>) Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>) Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>) Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>) Blastoma płuc (<i>pulmonary blastoma</i>)
Raki typu z gruczołów ślinowych	Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

Badania IHC należy wykonywać z wykorzystaniem panelu typowego dla różnicowania raka gruczołowego (TTF1, thyroid transcription factor) i płaskonabłonkowego (p40 lub p63). Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP). W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu, badań IHC i wskaźników neuroendokrynności, można rozpoznać raka nieokreślonego (NOS, not otherwise specified), który jednak nie powinien stanowić więcej niż 10% wszystkich rozpoznań NDRP. Odsetek rozpoznań NOS

można zmniejszyć dzięki większej dostępności materiału tkankowego, co pozwala ustalić pełne rozpoznanie histologiczne. Niejednoznaczny obraz histologiczny i stwierdzenie w badaniu IHC ekspresji markerów różnicowania gruczolowego uzasadniają rozpoznanie NDRP odpowiadającego rakowi gruczolowemu (non-small-cell lung cancer — favour adenocarcinoma), a w sytuacji stwierdzenia immunofenotypu raka płaskonabłonkowego dopuszcza się rozpoznanie NDRP odpowiadającego rakowi płaskonabłonkowemu (non-small-cell lung cancer — favour squamous-cell carcinoma). Klasyfikację histologiczną NDRP uzupełnia podział według zróżnicowania (złośliwość histologiczna), który wyróżnia 4 stopnie (G, grade): GX — brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 — zróżnicowanie wysokie, G2 — zróżnicowanie umiarkowane, G3 — zróżnicowanie niskie, G4 — rak niezróżnicowany. Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia. U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1. Obecność tych zaburzeń jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (w Polsce obecnie — afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib) oraz ALK lub ROS1 (w Polsce obecnie — kryzotylin refundowany w rakach płuca z translokacją ALK).

Należy pamiętać, że mutacje EGFR i KRAS oraz translokacje ALK i ROS1 prawie zawsze wykluczają się wzajemnie. Ocenę genów można wykonać z wykorzystaniem materiału tkankowego lub — w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie — badania cytologicznego (preferowany jest materiał cytologiczny zatopiony w bloku parafinowym). Jeżeli planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 (programmed death ligand 1) w materiale tkankowym lub — w razie jego braku — w materiale cytologicznym.

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych mają mniejsze znaczenie. Nowa klasyfikacja patomorfologiczna wskazuje na odmienny przebieg kliniczny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczolowego (np. lepsze rokowanie — podtypy tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie — podtypy drobnobrodawkowy i lity), co jednak nie wpływa na wybór metody leczenia. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Rokownicze znaczenie aktywujących mutacji w genach EGFR i ALK nie zostało ostatecznie potwierdzone, ale obecność tych zaburzeń (odpowiednio 10–15% i 3–5% chorych rasy białej) jest silnie związana z aktywnością odpowiednich leków ukierunkowanych molekularnie. Rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, lactate dehydrogenase), która jest związana z masą nowotworu.

Źródło: PTOK 2019

Leczenie

Leczenie chorych na raka płuca powinno być zaplanowane przez wielospecjalistyczny zespół (torakochirurg, specjalista radioterapii, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością do obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego, RT i leczenia systemowego. Ośrodki takie powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości prowadzenia leczenia skojarzonego oraz odpowiedniego postępowania w przypadkach wystąpienia — często nieuniknionych — powikłań. Szczegóły zamieszczono w tabeli z wytycznymi klinicznymi.

Źródło: PTOK 2019

4. Ocena proponowanych zmian

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmian w treści Załącznika C.49. Pemetreksed: Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Zaproponowana przez Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej zmiana treści ma polegać na usunięciu zapisów o stopniu zaawansowania choroby i linii leczenia. Konsultant Krajowy uzasadnia potrzebę zmiany faktem potwierdzenia skuteczności pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z napromienianiem w ramach radiochemioterapii. Według Konsultanta, wprowadzenie proponowanej zmiany będzie się wiązało ze wzrostem liczby pacjentów objętych leczeniem o ok. 1 500 osób rocznie, będzie to populacja chorych w stopniu III poddana chemioterapii złożonej z **cisplatyny i pemetreksedu w ramach radiochemioterapii**.

Zakres zlecenia ograniczono do analizy odnalezionych wytycznych klinicznych oraz oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Rozdział 6.).

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych dotyczących analizowanego wskazania przeprowadzono w dniu 05.02.2020 r. oraz 23.03.2020 r. na stronach internetowych: www.esmo.org, www.nccn.org, www.onkologia.zalecenia.med.pl, www.nice.org.uk, www.asco.org, oraz www.thoracic.org.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych: polskie PTOK z 2019 r., amerykańskie NCCN z 2020 r., europejsko-koreańskie 2020 r. oraz brytyjskie NICE z 2019 r.

Tabela 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Rekomendacje dotyczące pemetreksedu
ESMO-KSMO 2020	<p>Leczenie miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka w stopniu III</p> <p>Możliwość zastosowania następujących schematów w ramach radiochemioterapii: cisplatyna + etopozyd lub cisplatyna + alkaloid vinca (zazwyczaj: cisplatyna + winorelbina), lub cisplatyna + pemetreksed w przypadku raka niepłaskonabłonkowego. W Azji trwają również badania III fazy porównujące schematy związków platyny i taksanów [A=100% i I, E]. Wytyczne ESMO-KSMO nie wskazują stopnia zaawansowania choroby, w której można zastosować powyższe schematy.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• I Dowody z co najmniej jednego dużego badania RCT dobrej jakości (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez heterogeniczności;• II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów systematycznych (niska jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością;• III Prospektywne badania kohortowe;• IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;• V Badania bez grupy kontrolne, opisy przypadków, opinie ekspertów <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• A Mocny dowód na skuteczność ze znaczącą korzyścią kliniczną, zdecydowanie rekomendowany• B Mocny lub umiarkowany dowód na skuteczność o ograniczonej korzyści klinicznej, ogólnie rekomendowany• C Niewystarczający dowód na skuteczność lub korzyść, nie przeważa nad ryzykiem niekorzystnego działania (działania niepożądane, koszty etc.), opcjonalny• D Umiarkowany dowód na nieskuteczność lub niepożądane wyniki, ogólnie nierekomendowany• E Silny dowód na nieskuteczność lub niepożądane wyniki, nigdy nierekomendowany

<p>PTOK 2019</p>	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie operacyjni) Leczenie przedoperacyjne Przedoperacyjną CHT można rozważyć u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA, u których istnieje możliwość przeprowadzenia lobektomii, zawsze na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu, po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badania obrazowe i inwazyjne — cecha pN2). Leczenie obejmuje 2–3 cykle CHT z zastosowaniem schematu złożonego z cisplatyny w połączeniu z winorelbina, gemcytabiną, paklitaksel, docetaksel lub pemetreksedem. Konieczne jest staranne monitorowanie odpowiedzi i tolerancji. Leczenie chirurgiczne można przeprowadzić po ustąpieniu objawów toksyczności hematologicznej, po około 3-tygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu CHT. Przedoperacyjna RCHT nie poprawia wyników, z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guz Pancoasta), u których równoczesne zastosowanie CHT (2 cykle schematu zawierającego cisplatynę w połączeniu z drugim lekiem) oraz RT (dawka 50–60 Gy) w większości przypadków umożliwiają wykonanie doszczętniej resekcji.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</p> <p>1. linia leczenia systemowego <i>Chemioterapia</i> W zaawansowanym NDRP stosowana jest CHT wg schematu zawierającego cisplatynę (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (25–30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 25–30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60–80 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60–80 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000–1250 mg/m² — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.) lub pemetreksed (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksedem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu). Wyniki metaanaliz badań z losowym doбором chorych wykazały, że schematy zawierające cisplatynę w porównaniu z karboplatiną (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną) pozwalają uzyskać dłuższy czas przeżycia całkowitego [43, 44]. Zastosowanie karboplatyny (AUC 5–6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważyć jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną). U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest skuteczniejsze od innych schematów CHT [45]. Zastosowanie leczenia podtrzymującego lub konsolidującego (w Polsce nier refundowane) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi pod wpływem wstępnej CHT może nieznacznie wydłużyć czas całkowitego przeżycia (różnica — 1–3 miesiące w porównaniu z CHT bez dalszego leczenia podtrzymującego). U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej CHT i z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego zastosowanie podtrzymującego leczenia pemetreksedem wydłuża czas do progresji [49]. Stwierdzono również, że u chorych z mutacją w genie <i>EGFR</i> i bez progresji po zastosowaniu CHT korzystne może być podtrzymujące leczenie erlotynibem [50]. Dotychczas nie zdefiniowano jednak kryteriów doboru chorych do wspomnianego postępowania i jest ono przedmiotem kontrowersji.</p> <p>2. linia leczenia systemowego <i>Chemioterapia</i> U wybranych chorych bez zaburzeń genów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć zastosowanie w drugiej linii leczenia docetakselu lub pemetreksedu [67]. W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej CHT nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia [68]. Nie wykazano skuteczności innych — poza docetaksel i pemetreksedem — leków cytotoksycznych w drugiej linii leczenia. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w drugiej linii leczenia jest nieco skuteczniejszy od docetakselu [67].</p> <p>Rekomendacje Postępowanie w 2. linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia</p>
------------------	--

	<p>systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu <i>ALK</i>), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</p> <p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; • II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); • III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; • IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; • B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; • C — Wskazania określone indywidualnie
<p>NCCN 2020</p>	<p>Preferowany schemat w jednoczesnej radiochemioterapii w przypadku raka niepłaskonabłonkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatyna AUC 5 w dniu 1., pemetreksed 500 mg/m² w dniu 1. co 21 dni przez 3 cykle; jednoczesna RT klatki piersiowej [kategoria 2A]; • Cisplatyna 75 mg/m² w dniu 1., pemetreksed 500 mg/m² w dniu 1. co 21 dni przez 3 cykle; jednoczesna RT klatki piersiowej ± dodatkowe 4 cykle pemetreksedu 500 mg/m² [kategoria 2A] – na podstawie badań <i>Choy 2015</i> i <i>Senan 2016</i>; • Paklitaksel 45–50 mg/m² tyg.; karboplatyna AUC 2, jednoczesna RT klatki piersiowej ± dodatkowo 2 cykle co 21 dni paklitakselu 200 mg/m² i karboplatyny AUC 6 [kategoria 2A]; • Cisplatyna 50 mg/m² w dniu 1., 8., 29. i 36.; etopozyd 50 mg/m² w dniach 1.–5. i 29.–33.; jednoczesna RT klatki piersiowej [kategoria 2A] <p>W niepłaskonabłonkowym NDRP, dodatkowa jednoczesna chemoradioterapia może być stosowana przy użyciu schematów: karboplatyna + pemetreksed i cisplatyna + pemetreksed.</p> <p>Ostatnio, panel NCCN rozszerzył listę schematów przeznaczonych do stosowania w ramach sekwencyjne radiochemioterapii o schematy stosowane w ramach chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej (tj. cisplatyna w skojarzeniu z pemetreksedem - wyłącznie w raku niepłaskonabłonkowym, docetaksel, etopozyd, gemcytabina lub winorelbina, karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem), jak również dodał 2 nowe schematy z karboplatyną.</p> <p><u>Kategorie dowodów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategoria 1 – na podstawie dowodów naukowych wysokiej jakości, jednogłośnie konsensus, że interwencja jest właściwa; • Kategoria 2A – na podstawie dowodów naukowych niższej jakości, jednogłośnie konsensus, że interwencja jest właściwa; • Kategoria 2B – na podstawie dowodów naukowych niższej jakości, konsensus, że interwencja jest właściwa; • Kategoria 3 – na podstawie dowolnych dowodów naukowych, zasadniczy sprzeciw, że interwencja jest właściwa <p><u>Kategorie preferencji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja preferowana – interwencje bazująca na przeważającej skuteczności, bezpieczeństwie i mocy dowodów, i kiedy ma to znaczenie przystępności cenowej; • Inna interwencja rekomendowana – inne interwencje, które mogą być mniej skuteczne, bardziej toksyczne, lub opierają się na mniej dojrzałych wynikach; • Użyteczna w niektórych sytuacjach – inne interwencje, które mogą być zastosowane w wybranych populacjach pacjentów (zdefiniowanych w ramach rekomendacji)

Wytyczne ESMO-KSMO z 2020 roku dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka w stopniu III wskazują na możliwość zastosowania następujących schematów w ramach

radiochemioterapii: cisplatyna + etopozyd lub cisplatyna + alkaloid vinca (zazwyczaj: cisplatyna + winorelbina), lub **cisplatyna + pemetreksed w przypadku raka niepłaskonabłonkowego**. W Azji trwają również badania III fazy porównujące schematy związków platyny i taksanów [A=100% i I, E]. Wytyczne ESMO-KSMO nie wskazują stopnia zaawansowania choroby, w której można zastosować powyższe schematy.

Wytyczne NCCN z 2020 roku wymieniają schemat **cisplatyna + pemetreksed jako jeden z preferowanych do zastosowania w ramach jednoczesnej radiochemioterapii w przypadku raka niepłaskonabłonkowego** [kategoria 2A]. Autorzy wytycznych powołują się na wyniki badania RCT *Senan 2016* i wyniki przeglądu systematycznego *Choy 2015*. W rekomendacji nie wskazano jednoznacznie stopnia zaawansowania choroby, jednak badania, które cytuje NCCN odnoszą się do stopnia III.

Polskie wytyczne nie odnoszą się do stosowania schematu cisplatyna + pemetreksed w ramach radiochemioterapii.

W wytycznych NICE nie opisano schematów radiochemioterapii z wykorzystaniem pemetreksedu, stąd nie uwzględniono ich w powyższej tabeli.

4.2. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Produkty lecznicze zawierające substancją czynną pemetreksed są zarejestrowane w następujących wskazaniach:

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

- w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym

złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

- w skojarzeniu z cisplatyną wskazany 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 monoterapii jest wskazany jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny;
- w monoterapii jest wskazany jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Źródło: ChPL Pemetrexed Glenmark

5. Opinie ekspertów

W toku prac nad zleceniem nie występowało do ekspertów z prośbą o przygotowanie opinii.

6. Wpływ na wielkość populacji docelowej oraz wydatki płatnika

W ramach realizacji zlecenia podjęto próbę oszacowania potencjalnych wydatków płatnika po wprowadzeniu proponowanej zmiany.

Założenia kalkulacji:

- liczebność populacji wskazana przez Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej, którą obejmie wnioskowana zmiana wyniesie 1 500 pacjentów. Według Konsultanta, zwiększenie liczby pacjentów będzie wynikać z zastosowania chemioterapii złożonej z cisplatyny i pemetreksedu u chorych w stopniu III w ramach radiochemioterapii;
- koszt refundacji substancji na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ;
- dawkowanie leków oparto na zapisach ChPL Pemetrexed Glenmark (cisplatyna – 75 mg/m² p.c., pemetreksed – 500 mg/m² p.c.), natomiast schemat leczenia w ramach jednoczesnej radiochemioterapii na podstawie badania PROCLAIM (*Senan 2016*) i wytycznych NCCN z 2020 r., tj. 3 cykle cisplatyny i pemetreksedu oraz dodatkowe 4 cykle pemetreksedu (nie uwzględniano kosztów radioterapii); jako wariant alternatywny obliczono potencjalne wydatki przy założeniu stosowania radiochemioterapii sekwencyjnej wg wytycznych NCCN z 2020 r., tj. 4 cykle cisplatyny i pemetreksedu.
- średnią powierzchnię ciała pacjenta z NDRP (1,68 m²) przyjęto za AWA dla leku Keytruda OT.4351.40.2017 (wartość podana w AE wnioskodawcy)

Wyniki:

Wyniki analizy wykazały, iż przyjęcie zmiana zapisów w Załączniku C.49., będzie związane z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości **12 404 146 zł** w przypadku stosowania leków w ramach radiochemioterapii jednoczesnej lub **7 394 285 zł** w przypadku stosowania leków w ramach radiochemioterapii sekwencyjnej.

Ograniczenia:

- w obliczeniach uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych tj. pemetreksedu i cisplatyny.
- koszty substancji czynnych oparto o ceny zaczerpnięte z obowiązującego Obwieszczenia MZ, rzeczywisty koszt leków może być niższy.
- analiza nie uwzględnia udziału procentowego poszczególnych rodzajów radiochemioterapii

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne i badania

- Choy 2015** Choy H, Gerber DE et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: A systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer* 87 (2015) 232–240.
- ESMO 2017** Postmus PE, Kerr KM et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv1–iv21, 2017. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42150-9/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42150-9/pdf)
- ESMO-KSMO 2020** Park K, Vansteenkiste J et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with locally-advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology* 2020, 31, 2: 191-201 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419360831>
- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2020 — December 23, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- PTOK 2019** Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. red: Krzakowski M, Jassem J. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja* 2019, tom 5, nr 1. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_2_0190517.pdf
- Senan 2016** Senan S, Brade A et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer Suresh Senan, Anthony Brade. *J Clin Oncol* 2016, 34:953-962

Pozostałe publikacje

- ChPL Pemetrexed Glenmark** Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Glenmark <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33491-c>
- OT.4351.40.2017** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.40.2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AWA/124_OT.4351.40.2017_Keytruda_NDRP_AWA_BIP_2017.11.23.pdf
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

8. Załączniki

Załącznik 1. Produkty lecznicze zawierające pemetreksed, refundowane w ramach Załącznika C.49. – Obwieszczenie MZ

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDO
Pemetreksed SUN, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991289362	2020-03-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Pemetreksed SUN, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05909991289379	2020-03-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji,	1 fiol.	05055565724613	2019-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	302,40	317,52	136,08	bezpłatny	0

Ocena zmian w Załączniku C.49. Pemetreksed: Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
OT.4320.4.2020

100 mg										
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	05055565724736	2019-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	2376,00	2494,80	1360,80	bezpłatny	0
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05055565724620	2019-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	1512,00	1587,60	680,40	bezpłatny	0
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991289393	2017-07-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	378,00	396,90	136,08	bezpłatny	0
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05909991289409	2017-07-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	1944,00	2041,20	680,40	bezpłatny	0
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05902020241522	2017-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	432,00	453,60	136,08	bezpłatny	0
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05902020241539	2017-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	2160,00	2268,00	680,40	bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05907626706079	2019-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	280,80	294,84	136,08	bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	05907626706093	2019-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	2808,00	2948,40	1360,80	bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05907626706086	2019-03-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	1890,00	1984,50	680,40	bezpłatny	0

UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, WLF - Wysokość limitu finansowania, PO - Poziom odpłatności, WDO - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy