

Cezary Prusko, Michał Jachimowicz, Agnieszka Kalinowska

 MAHTA Sp. z o.o.¹

Sposoby i koszty leczenia niepłaskonabłonkowego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Management and treatment costs of non-squamous metastatic or locally advanced non-small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Mgr farmacji Cezary Prusko
 MAHTA Sp. z o.o.
 ul. Tadeusza Rejtana 17, 02-516 Warszawa
 e-mail: biuro@mahta.pl

¹Firma zajmująca się przygotowaniem raportów oceny technologii medycznych, doradztwem w zakresie wprowadzania nowych produktów na rynek, strategii oraz realizacji projektów refundacyjnych

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono wyniki badań klinicznych z zastosowaniem doustnej postaci winorelbiny (NVBo) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Omówiono wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy NAVoTRIAL01, w którym 153 chorych przydzielono losowo do ramienia A (winorelbina doustna z cisplatyną — NVBo + P, 102 chorych) lub ramienia B (pemetreksed z cisplatyną — Pem + P, 51 chorych). Odsetek kontroli choroby wyniósł 75% w ramieniu A i 76,5% w ramieniu B. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 4,2 i 4,3 miesiąca odpowiednio w ramieniu A i B, a mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 10,2 miesiąca w ramieniu A i 10,8 miesiąca w ramieniu B. Nie wykazano różnic dotyczących toksyczności między obydwojma ramionami badania.

Na podstawie badania NAVoTRIAL01 dokonano następnie analizy kosztów stosowania winorelbiny doustnej i pemetreksedu w leczeniu NDRP. Przyjęto perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta), przy czym koszt terapii chorych ponoszony jest głównie z budżetu płatnika publicznego. Uwzględniono wszystkie istotne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych. Koszt całkowitej terapii chorych za pomocą terapii Pem + P wynosi około 51,4 tys. PLN, zaś NVBo + P — około 19,3 tys. PLN. Wydaje się, że główną składową kosztu terapii jest koszt leków (stanowi on ponad 80% kosztu całkowitego).

Biorąc pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne, można wnioskować, że terapia NVBo + P generuje znacznie niższy koszt dla płatnika publicznego i pacjenta niż alternatywna terapia Pem + P. W połączeniu ze skutecznością kliniczną wydaje się, że istnieje wiele przesłanek dla stosowania tej opcji terapeutycznej w codziennej praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, winorelbina doustna

ABSTRACT

This article presents the results of clinical trials of oral vinorelbine (NVBo) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). We described the results of NAVoTRIAL01, randomized phase II trial, in which 153 patients were randomized to either arm A (treated with oral vinorelbine with cisplatin — NVBo + P, 102 pts.) or arm B (pemetrexed with cisplatin — Pem + P, 51 pts.). Disease control rate was 75% and 76,5% in arms A and B, respectively. Median of progression-free survival was 4.2 and 4.3 months and overall survival 10.2 and 10.8 months in arms A and B, respectively. There were no differences regarding toxicity profile between the study arms.

Based on NAVoTRIAL01 cost analysis of oral vinorelbine and pemetrexed in the treatment of NSCLC was made. In cost calculation, perspective of public payer and patient was taken, but it should be noticed, that the costs are paid mainly by public payer. All crucial direct medical costs of therapy were included. According to the calcula-

tions, total cost of treatment Pem + P is about 51.400 PLN and NVBo + P is about 19.300 PLN. It seems that the major component of the therapy costs is the drugs cost (about 80% of total cost).

It may be presumed that the NVBo + P treatment results in much lower cost for public payer and patient than Pem + P. Apart from that, considering clinical efficacy, it appears that the use of NVBo + P in clinical practice is justified.

Key words: non-small cell lung cancer, oral vinorelbina

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 2: 63–67

Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 roku zachorowało na raka płuca 14 522 mężczyzn i 6283 kobiety. Liczby zgonów i zachorowań są niemal identyczne, a rak płuca stanowi nadal najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn, a od 2007 roku także u kobiet [1]. Około 80% wszystkich raków płuca stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP).

Mimo wprowadzenia do praktyki klinicznej leków ukierunkowanych molekularnie, podstawowe znaczenie w leczeniu systemowym NDRP ma chemioterapia oparta na pochodnych platyny w połączeniu z jednym z leków trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, pemetreksed, paklitaksel, docetaksel) [2].

Winorelbina (NVB) należy do alkaloidów *Vinca*, hamuje polimeryzację tubuliny, powodując śmierć komórki w interfazie. Znajduje ona szerokie zastosowanie w leczeniu uzupełniającym po radykalnym zabiegu chirurgicznym, w skojarzeniu z radioterapią w radykalnym leczeniu NDRP w III stopniu zaawansowania oraz w leczeniu paliatywnym, jak również w monoterapii u chorych w podeszłym wieku, w gorszym stanie ogólnym czy u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wielolekowej.

Doustna postać winorelbiny wprowadzona została w 1994 roku i od tego czasu jej skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Zastosowanie doustnej NVB w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu NDRP pozwoliło zachować optymalną intensywność dawek cytostatyków i uzyskać zadowalający odsetek odpowiedzi objektywnych, przy niewielkiej częstości powikłań, szczególnie zapaleń przełyku [2, 4]. W badaniach klinicznych porównujących skuteczność doustnej postaci NVB w skojarzeniu z cisplatyną z postacią dożylną w leczeniu paliatywnym NDRP w stadium zaawansowanym stwierdzono podobną skuteczność obu postaci oraz poprawę tolerancji i większą wygodę zastosowania postaci doustnej. Potwierdzono również skuteczność doustnej NVB w monoterapii oraz dobrą kontrolę działań niepożądanych, jak również utrzymanie jakości życia u chorych w podeszłym wieku, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii wielolekowej I rzutu z uwagi na gorszy stan ogólny [5].

Interesujące wyniki dotyczące leczenia I rzutu chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym, niepłaskonabłonkowym rakiem płuca uzyskano w prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym II fazy (NAVOTRIAL01) [6].

Celem badania było wykazanie, że skojarzenie NVBo z cisplatyną (P) może być równie skuteczną opcją terapeutyczną, co schemat pemetreksed–cisplatyna w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego, niepłaskonabłonkowego NDRP.

Dotychczasowe wyniki, uzasadniające podjęcie badania, są następujące [7]:

- skojarzenie winorelbiny (NVB) z cisplatyną (P) (D1, D8 q3w) jest standardem leczenia NDRP, wykazującym aktywność we wszystkich podtypach histologicznych (Gebbia, Lung 2008);
 - NVB Oral (NVBo) jest zarejestrowana do leczenia chorych na zaawansowanego NDRP w 45 krajach: wyniki dotyczące odpowiedzi klinicznej, a także profil toksyczności skojarzenia NVBo z P są podobne jak NVB podawanej dożylnie (Jassem, Ann. Oncol. 2001; Jassem, Ann. Oncol. 2003);
 - skojarzenie pemetreksedu (Pem) z P jest rekomendowanym leczeniem I linii niepłaskonabłonkowego NDRP (Scagliotti, JCO 2008);
 - w różnych badaniach klinicznych wykazano wrażliwość NDRP o typie histologicznym *adenocarcinoma* na chemioterapię dwulekową, opartą na zastosowaniu soli platyny (Ardizzoni, JCO 2006);
 - czas przeżycia całkowitego u chorych na raka niepłaskonabłonkowego, leczonych skojarzeniem NVB + CDDP + cetuksymab wyniósł 12 miesięcy, w porównaniu z 10,3 miesiąca w grupie chorych na raka płaskonabłonkowego (Pirker, Lancet 2009);
 - czas przeżycia całkowitego u chorych leczonych skojarzeniem NVB Oral + P był dłuższy w grupie chorych na gruczolakoraka w porównaniu z chorymi na raka płaskonabłonkowego (Tan, Ann. Oncol. 2009).
- Od listopada 2009 roku do lutego 2011 roku do badania NAVOTRIAL01 włączono 153 chorych, których przydzielano losowo w stosunku 2:1 do ramienia A (NVBo 80 mg/m² D1, D8 co 3 tygodnie, 60 mg/m² w cyklu 1., cisplatyna 80 mg/m² D1, 102 chorych) lub ramienia B (pemetreksed 500 mg/m², cisplatyna 75 mg/m², D1, 51 chorych). Chorzy otrzymywali 4 cykle chemiote-

rapii dwulekowej, a następnie w przypadku uzyskania kontroli choroby [wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) = odpowiedź całkowita (CR, *complete response*) + częściowa remisja (PR, *partial remission*) + stabilizacja choroby (SD, *stable disease*)] NVB w postaci doustnej lub pemetreksed w monoterapii do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek kontroli choroby, który wyniósł 75% w ramieniu A i 76,5% w ramieniu B. Drugorzędnym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*), którego mediana wyniosła 4,2 i 4,3 miesiąca odpowiednio w ramieniu A i B, oraz czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), którego mediana wyniosła 10,2 miesiąca w ramieniu A i 10,8 miesiąca w ramieniu B. Oba ramiona różniły się również profilem toksyczności, w ramieniu A częściej występowała neutropenia 3. lub 4. stopnia (44% vs. 18,3%), natomiast w ramieniu B częściej występowała małopłytkowość 3. lub 4. stopnia (0% vs. 6%) [6]. Badanie pokazało, że cisplatyna w połączeniu z doustną postacią NVB jest skuteczną i dobrze tolerowaną alternatywą dla schematu zawierającego pemetreksed. Wyniki wymagają potwierdzenia w badaniu III fazy.

Materiał i metody

Na podstawie badania NAVoTRIAL01 dokonano analizy kosztów stosowania winorelbiny doustnej i pemetreksedu w leczeniu NDRP. W szacowaniu kosztów uwzględniono perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta), jednak należy podkreślić, że koszt terapii chorych ponoszony jest głównie z budżetu płatnika publicznego. Koszty pacjenta stanowią niewielką część kosztów wspólnych. W celu oszacowania kosztu terapii wzięto pod uwagę koszty medyczne bezpośrednie, związane z zastosowaniem u chorych na NDRP następujących schematów leczenia:

- winorelbina podawana doustnie z cisplatyną (NVBo + P) w terapii podstawowej (politerapia, terapia dwulekowa), następnie winorelbina w monoterapii w leczeniu podtrzymującym;
- pemetreksed z cisplatyną (Pem + P) w terapii podstawowej (politerapia, terapia dwulekowa), następnie pemetreksed w monoterapii w leczeniu podtrzymującym.

Na koszty medyczne bezpośrednie powyższych schematów leczenia składają się następujące kategorie: koszt leków, koszt podania leków, koszt związany z realizacją programu lekowego i monitorowaniem chorych (ryczałt za diagnostykę) oraz koszty premedykacji i suplementacji.

Dane w zakresie cen leków określono na podstawie „Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. Pozostałe dane kosztowe zaczerpnięto z odpowiednich zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (w zakresie programów lekowych i chemioterapii). Szczegółowo sposób dawkowania leków oraz czas trwania terapii przedstawiono w tabeli 1 [10–13].

W przypadku leków stosowanych dożylnie, podawanych w ośrodkach świadczących usługi medyczne, do kosztów tych leków doliczono koszt ich podania (hospitalizacja w trybie jednodniowym lub porada ambulatoryjna). W zależności od schematu uwzględniano wizytę w ramach chemioterapii lub programu lekowego.

Koszt leków w ramach premedykacji i suplementacji (stosowanej u chorych leczonych Pem + P) ustalono według treści programu lekowego. Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania chorych również określono na podstawie obowiązującego programu lekowego (ryczałt za diagnostykę w programie lekowym), przy czym przyjęto założenie, że koszty te dla NVBo + P oraz dla Pem + P są porównywalne.

Tabela 1. Dawkowanie leków i czas trwania terapii (źródło: opracowanie własne na podstawie [6, 8, 9])

	NVBo + P	Pem + P
Czas leczenia	4,2 miesiąca	4,3 miesiąca
Liczba cykli w leczeniu podstawowym	4	4
Liczba cykli w leczeniu podtrzymującym	2,05	2,19
Długość cyklu	21 dni	21 dni
Schemat leczenia	NVBo doustnie w 1. i 8. dniu cyklu (60 mg/m ² w 1. cyklu, 80 mg/m ² w kolejnych cyklach) + P w 1. dniu cyklu (80 mg/m ²); po 4 cyklach NVBo doustnie w 1. i 8. dniu cyklu (80 mg/m ²)	Pem w 1. dniu cyklu (500 mg/m ²) + P w 1. dniu cyklu (75 mg/m ²); po 4 cyklach Pem w 1. dniu cyklu (500 mg/m ²)

NVBo — doustna postać winorelbiny; Pem — pemetreksed; P — cisplatyna

Wyniki

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można wnioskować, że w przypadku chorych stosujących leczenie Pem + P poszczególne kategorie kosztowe w okresie leczenia wynoszą:

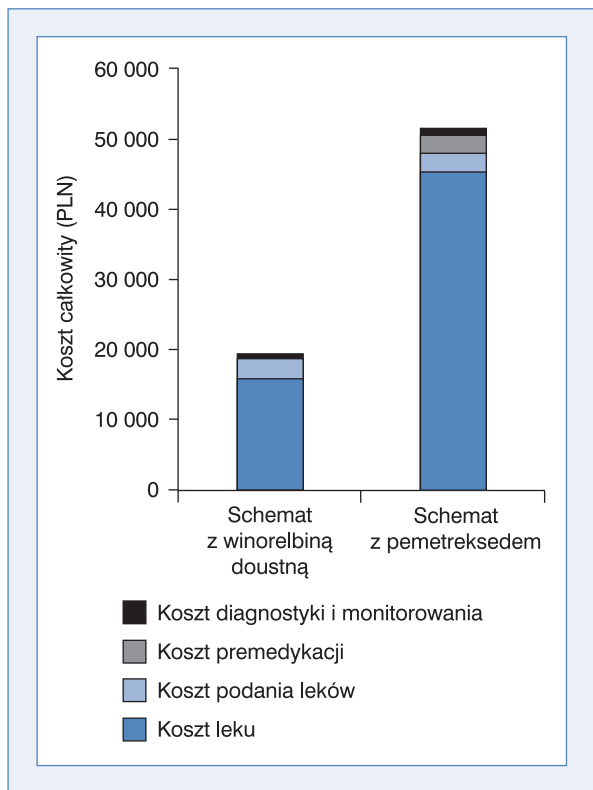
- koszt leków — 45,1 tys. PLN;
- koszt podania leków — 2,8 tys. PLN;
- koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania chorych w programie lekowym — 0,9 tys. PLN;
- koszt premedykacji — 2,6 tys. PLN.

Dla schematu NVBo + P wskazane kategorie kosztowe wynoszą natomiast:

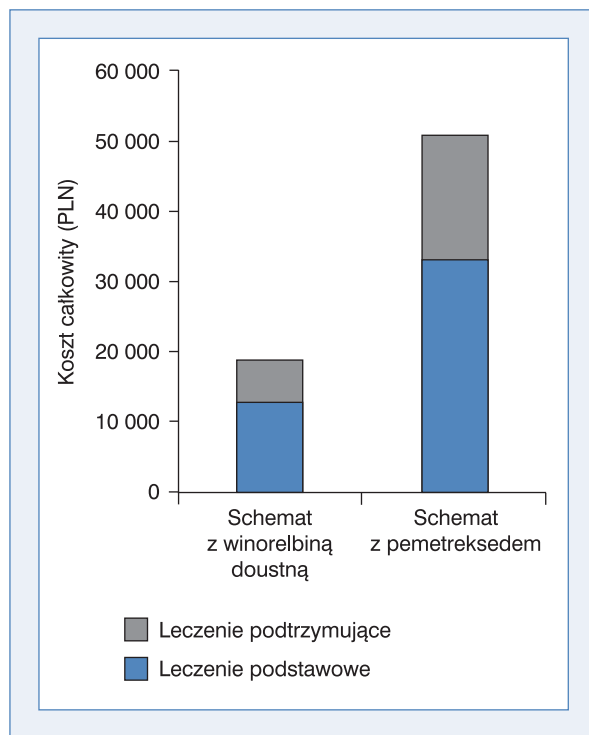
- koszt leków w okresie leczenia — 15,7 tys. PLN;
- koszt podania leków — 2,7 tys. PLN;
- koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania chorych w programie lekowym — 0,8 tys. PLN;
- koszt premedykacji — 0 PLN.

Wyniki obliczeń przedstawiono na rycinie 1.

Koszt całkowitej terapii chorych za pomocą terapii Pem + P wynosi około 51,4 tys. PLN, zaś NVBo + P — około 19,3 tys. PLN. Wydaje się, że główną składową kosztu terapii jest koszt leków (stanowi on ponad 80% kosztu całkowitego, tj. 45,1 tys. PLN w przypadku terapii



Rycina 1. Koszty całkowite leczenia chorych winorelbina doustną z cisplatyną (NVBo + P) oraz pemetreksedem z cisplatyną (Pem + P) wraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe



Rycina 2. Koszty leczenia podstawowego i podtrzymującego

Pem + P oraz 15,7 tys. PLN w przypadku NVBo + P). Koszty podania leków oraz diagnostyki i monitorowania (zgodnie z przyjętym założeniem) są w przypadku obydwu schematów zbliżone. Stosowanie schematu NVBo + P nie wymaga jednak podawania chorym premedykacji, koniecznej w trakcie terapii chorych za pomocą Pem + P (koszt równy ok. 2,6 tys. PLN). Schemat z wykorzystaniem winorelbiny generuje zatem niemal 3-krotnie niższe koszty niż użycie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną (biorąc pod uwagę zarówno wyłącznie koszt leków, jak i koszt całkowity).

Na rycinie 2 przedstawiono wartość kosztów związanych z terapią podstawową (politerapia) i leczeniem podtrzymującym (monoterapia).

Udział kosztów związanych z leczeniem podstawowym (politerapia) i podtrzymującym (monoterapia) w koszcie całkowitym leczenia jest porównywalny w obydwu schematach leczenia — około 30% kosztu całkowitego stanowi leczenie podtrzymujące, zaś 70% kosztu całkowitego — leczenie podstawowe. Biorąc pod uwagę koszt leków (a więc główną składową kosztu całkowitego terapii) można wnioskować, że koszt leków w ramach leczenia podstawowego stanowi 65% (tj. 29,3 tys. PLN) w przypadku schematu Pem + P i 66% (tj. 10,3 tys. PLN) w przypadku schematu NVBo + P. Duży udział kosztu leczenia podstawowego w koszcie całkowitym wynika z różnic w długości trwania poszczególnych etapów terapii (jak wskazano w tab. 1, leczenie podstawowe trwa ok. 4 miesiące, zaś podtrzymujące — 2 miesiące)

oraz z faktu dodawania cisplatyny do winorelbiny i pemetreksedu w leczeniu podstawowym.

Wnioski

Biorąc pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne, można wnioskować, że terapia NVBo + P generuje znacznie niższy koszt dla płatnika publicznego i pacjenta niż alternatywna terapia Pem + P. W połączeniu ze skutecznością kliniczną wydaje się, że istnieje wiele przesłanek dla stosowania tej opcji terapeutycznej w codziennej praktyce klinicznej.

Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów i skuteczności winorelbiny przyjmowanej doustnie w skojarzeniu z cisplatyną (NVBo + P) w porównaniu z pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną (Pem + P) w leczeniu niepłaskonabłonkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce. W opracowaniu przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy NAVoTRIAL01, w którym pokazano skuteczność NVBo z cisplatyną względem Pem + P. Następnie na podstawie wyników tego badania dokonano analizy kosztów stosowania winorelbiny doustnej i pemetreksedu w leczeniu NDRP.

Uzyskane wyniki są spójne z wcześniej przeprowadzonymi badaniami o podobnej specyfice. W odnalezionym badaniu De Lena i wsp. [14] wykazali, iż leczenie winorelbina podawaną doustnie w skojarzeniu z cisplatyną prezentuje podobną skuteczność w porównaniu ze stosowanymi schematami leczenia uwzględniającymi podanie winorelbiny w postaci dożylniej. Oznacza to, że stosowanie winorelbiny podawanej doustnie w skojarzeniu z cisplatyną jest terapią skuteczną w leczeniu NDRP, podobnie jak w przypadku badania NAVoTRIAL01. Odszukano również publikację Le Lay i wsp. [15], w której przedstawiono koszty stosowania winorelbiny podawanej doustnie. W publikacji tej wykazano, że stosowanie doustnej winorelbiny w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu NDRP, przyjmowanymi dożylnie, generuje oszczędności. W publikacji Le Lay i wsp., podobnie jak w niniejszym opracowaniu, głównym składnikiem całkowitych kosztów leczenia był koszt leku.

Porównywalna skuteczność i niższy koszt terapii potwierdzone w odnalezionych badaniach klinicznych

oraz wskazane w niniejszej analizie stanowią podstawę do wnioskowania, że leczenie winorelbina podawaną doustnie w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niepłaskonabłonkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca jest skuteczne i opłacalne kosztowo.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 10.12.2013.
2. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013.
3. Krzakowski M., Provencio M., Utracka-Hutka M. i wsp. Oral vinorelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. *J. Thorac. Onkol.* 2008; 3 (9): 994–1002.
4. Descourt R., Vergnenegre A., Barlesi F. i wsp. Oral vinorelbine and cisplatin with concurrent radiotherapy after induction chemotherapy with cisplatin and docetaxel for patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the GFPC 05-03 study. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6 (2): 351–357.
5. Sporny P. Doustna winorelbina w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2013.
6. Bennouna J., Havel L., Krzakowski M. i wsp. Prospective randomised phase II trial of oral vinorelbine (NVBo) and cisplatin (P) or pemetrexed (Pem) and P in first line metastatic or locally advanced non small cell lung cancer (M or LA NSCLC) with non-squamous (Non SCC) histological type: Final results — NAVoTRIAL01. *ASCO* 2013: abstrakt 8043.
7. Bennouna J., Zatloukal P., Krzakowski M.J. i wsp. Prospective randomised phase II trial of oral vinorelbine (NVBo) and cisplatin (P) or pemetrexed (Pem) and P in first line metastatic or locally advanced non small cell lung cancer (M or LA NSCLC) patients (pts) with non squamous (non SCC) histological type. NAVoTRIAL01: Final results. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.): abstrakt 7575.
8. Sacco J.J., Botten J., Macbeth F., Bagust A., Clark P. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE* 2010; 5 (1): e8933. [Doi:10.1371/journal.pone.0008933](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008933).
9. Berthelot J.M. Decision Framework for Chemotherapeutic Interventions for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of National Cancer Institute* 2000.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
11. Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
12. Zarządzenie Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
13. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=148>.
14. De Lena M., Ramlau R., Hansen O. i wsp. Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 48: 129–135.
15. Le Lay K., Myon E., Hill S. i wsp. Comparative cost-minimisation of oral and intravenous chemotherapy for first-line treatment of non-small cell lung cancer in the UK NHS system. *Eur. J. Health Econ.* 2007; 8: 145–151.

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Komentarz

do pracy *Sposoby i koszty leczenia niepłaskonabłonkowego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca*

Chemioterapia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym jest stosowana w celu zmniejszenia dolegliwości i objawów choroby oraz wydłużenia i uzyskania lepszej jakości życia. Wymienione cele mają wpływ na wybór schematu chemioterapii. Leczenie powinno zapewniać możliwość uzyskania korzyści (np. stosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną u chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego) przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka występowania niepożądanych działań (np. dobry stan sprawności i prawidłowe wartości wskaźników czynności ważnych narządów), jak również powinno uwzględniać posiadane doświadczenie i możliwości realizacji planowanego postępowania. Ostatnie — spośród wymienionych — uwarunkowanie obejmuje opłacalność leczenia wobec możliwości do uzyskania korzyści.

Artykuł pt. „Sposoby i koszty leczenia niepłaskonabłonkowego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca” jest analizą kosztów dwóch schematów chemioterapii (cisplatyna z pemetreksedem i cisplatyna z winorelbina w postaci doustnej). Analiza została przeprowadzona z wykorzystaniem wyników badania II fazy z losowym doбором chorych (tzw. NAVo Trial 01) [1], w którym oceniane schematy chemioterapii okazały się porównywalne pod względem skuteczności (kryteria — wskaźnik kontroli choroby oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego). Należy podkreślić, że mediany czasu przeżycia całkowitego w badaniu NAVo Trial 01 (pemetreksed z cisplatyną — 10,8 miesiąca i winorelbina w postaci doustnej z cisplatyną — 10,2 miesiąca) są bardzo zbliżone do wartości uzyskanych w innych badaniach z udziałem obu leków (mediany — 9–10 miesięcy) [2–5]. Obecna analiza [6] wykazała, że — pod względem bezpośrednich kosztów — schemat chemioterapii z udziałem winorelbiny w postaci doustnej jest związany z niższymi wydatkami. Większy koszt chemioterapii z udziałem pemetreksedu i cisplatyny wynikał z wyższych nakładów na wymieniony lek w porównaniu z winorelbina i cisplatyną (odpowiednio — około 45 000 i 16 000 złotych). Badanie NAVo Trial 01 zakładało stosowanie — w obu ramionach — podtrzymującego leczenia pemetreksedem lub winorelbina w monoterapii. Chorzy — w każdym ramieniu badania — otrzymali 4 cykle chemioterapii indukującej oraz 2 cykle leczenia podtrzymującego.

Ocena wyników obecnej analizy [6] powinna uwzględnić fakt wzięcia pod uwagę jedynie kosztów bezpośrednich (leki oraz diagnostyka wstępna i podczas leczenia) — przedmiotem oceny nie były koszty wspomagającego postępowania (leczenie powikłań) oraz tzw. koszty pośrednie. Szczególnie ważne byłoby uwzględnienie wydatków poniesionych na leczenie powikłań, ponieważ charakterystyka najważniejszych działań niepożądanych w związku z porównywanymi schematami chemioterapii różniła się (cisplatyna i pemetreksed — trombopenia, cisplatyna i winorelbina — neutropenia). Poza tym analiza obejmowała również podtrzymujące leczenie, które nie jest stosowane rutynowo w klinicznej praktyce (uwzględnienie wymienionego elementu leczenia ma niewątpliwie wpływ na ostateczny wynik analizy wobec — z jednej strony — znacznie wyższych kosztów jednostkowych pemetreksedu oraz — z drugiej strony — stosowania winorelbiny dwukrotnie w cyklu wobec jednego podania pemetreksedu).

Wyniki omawianej analizy opłacalności dwóch schematów chemioterapii chorych na zaawansowanego NDRP — niezależnie od zastrzeżeń z zakresu metodyki badawczej — wskazują na konieczność uwzględniania czynnika ekonomicznego w podejmowaniu decyzji co do najbardziej właściwego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Bennaoui J., Zatloukal P., Krzakowski M. i wsp. Prospective randomised phase II trial of oral vinorelbine (NVBo) and cisplatin (P) or pemetrexed (Pem) and P in first line of metastatic or locally advanced non-small cell lung cancer (M or LA NSCLC) patients with non-squamous (non-SCC) histological type. NAVo Trial 01: final results. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.): a7575.
2. Scagliotti G.V., de Marinis F., Rinaldi M. i wsp. Phase III randomized trial comparing three platinum — based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4285–4291.
3. Fossella F., Pereira J. R., von Pawel J. i wsp. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TaX 326 study group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3016–3024.
4. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 92–98.
5. Scagliotti G. V., Parikh P., von Pawel J. i wsp. 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; 26: 3543–3551.
6. Pruszczo C., Jachimowicz M., Kalinowska A. Sposoby i koszty leczenia niepłaskonabłonkowego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkol. Prakt. Klin.* 2014; 10: 63–67.