

## **Opdivo® (niwolumab)**

Proponowane wskazanie refundacyjne: **Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (II linia leczenia)**

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich raków płuca, z czego typ płaskonabłonkowy jest rozpoznawany u ok. 30-40% chorych. Rak płuca u ok. 60% chorych rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym (IIIB lub IV) uniemożliwiającym zastosowanie leczenia radykalnego [1, 2].

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi 10-14% [1, 3, 4].

Pomimo szerokiego spektrum opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka płuca, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia, co w połączeniu ze specyfiką schorzenia daje chorym niewielkie szanse na przeżycie – niższe w porównaniu do większości krajów Europy.

**Aktualnie w Polsce nie ma dostępu do żadnej nowoczesnej opcji terapeutycznej w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP**, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkokomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane od dawna w ramach programów lekowych opartych na erlotynibie, gefitynibie i pemetreksedzie (od 1 lipca 2012 r.) oraz afatynibie (od 1 listopada 2014 r.), a wcześniej leki te (z wyjątkiem afatynibu) dostępne były w ramach chemioterapii niestandardowej.

Należy zauważyć, że w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP obecnie w Polsce dostępny jest jedynie docetaxel – lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP.

Zgodnie z publikacją Krawczyk 2015: „*Nie ma wątpliwości, że chemioterapia w leczeniu chorych na większość zaawansowanych nowotworów osiągnęła lub zbliża się do pułapu swoich możliwości. Odkrycia mutacji kierujących oraz immunologicznych punktów kontroli spowodowały szybki rozwój metod leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, które zastępują chemioterapię u niektórych chorych i w niektórych liniach leczenia [...]. Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby.*” [5].

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) stosowanego w monoterapii zaawansowanego raka płuca, jako leczenie drugiego rzutu u dorosłych pacjentów po wcześniejszej chemioterapii w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C34)” [6]. Wnioskowaną populację zawężono do grupy pacjentów w stanie sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania niwolumabu, co jest zgodne z wynikami analizy klinicznej [7]. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [8].

**Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®), jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym w wielu wskazaniach, w tym w zaawansowanym raku płuca.**

Niwolumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z ligandem PD-L1 i PD-L2. Lek został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską 20 lipca 2015 roku.

Niwolumab jest wymieniany również, jako skuteczna opcja leczenia chorych z rakiem płuca w międzynarodowych rekomendacjach *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.3.2015* [9].

Immunoonkologia stanowi obecnie obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. W powszechnej opinii uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii [10, 11, 12, 13].

### ***Niwolumab charakteryzuje się znacząco wyższą skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do aktualnego standardu leczenia w Polsce opartego na docetakselu***

Na podstawie I randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego III fazy (badanie rejestracyjne *CheckMate 017*) [11] przeprowadzono porównanie bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu i docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Do podstawowej analizy skuteczności włączono 272 chorych, z czego 135 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 137 – DOC. Do podstawowej analizy bezpieczeństwa włączono 260 chorych, z czego 131 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 129 – DOC.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż [7]:

- **stosowanie NIVO powoduje 41% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z DOC (HR=0,59, [p<0,001]);**
  - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (42% vs 24%);
  - wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (9,2 mies. vs 6,0 mies.);
- **stosowanie NIVO powoduje 38% redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z DOC (HR=0,62, p<0,001);**
  - wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (3,5 mies. vs 2,8 mies.);
  - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (21% vs 6%);
- **w zakresie ocen dotyczących jakości życia obserwowano poprawę HRQoL w grupie NIVO oraz pogorszenie HRQoL w grupie DOC**
- **zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (odpowiednio: 7% vs 55% pacjentów).**

### ***Niwolumab jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż oficjalnie przyjęty przez AOTMiT ujednoczony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów***

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, iż niwolumab jest lekiem, który przynosi choremu korzyści zdrowotne w postaci wydłużenia życia o ponad rok oraz poprawy jakości życia [12]:

- w grupie niwolumabu otrzymano **znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne** w porównaniu do docetakselu w zakresie zarówno **przeżycia całkowitego (OS)**, jak i **przeżycia bez progresji choroby (PFS)**.
- stosowanie niwolumabu powodowało **wydłużenie życia o ponad rok (1,07 LYG) oraz niemal rok w pełnym zdrowiu (0,90 QALY)** w porównaniu do docetakselu.
- wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wynikały m.in. z 2,5-krotnie dłuższego stosowania niwolumabu (47,5 tyg. vs 19,1 tyg.), co wynika z **wydłużenia czasu do progresji**.

- koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED], natomiast koszt dodatkowego roku życia – [REDACTED].

Niwolumab jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż oficjalnie przyjęty przez AOTMiT ujednoczony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów. Wysoka wartość współczynnika ICUR, wynika m.in. z dłuższego czasu stosowania leku (wydłużenie przeżycia bez progresji choroby) oraz różnicy cenowej pomiędzy porównywanymi lekami, tj. innowacyjnym leczeniem niwolumabem, a terapią docetaksem, który jest lekiem starej generacji o wysokiej toksyczności (dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP), a przy tym jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla wnioskowanej populacji.

#### ***Dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego związane z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia chorych w Polsce***

W analizie wpływu na budżet liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDACTED] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy. Finansowanie niwolumabu w ramach projektowego programu lekowego związane jest z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu czasowego [13].

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej, wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2016). Tym samym wprowadzenie programu lekowego dla niwolumabu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Wprowadzenie finansowania niwolumabu w docelowej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej: obecnie w Polsce w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP dostępny jest jedynie docetaksel. W związku z powyższym, leczenie tego typu nowotworu w Polsce stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach. Prognozowane wydatki przedstawiają zatem konsekwencje finansowe leczenia ściśle określonej populacji chorych, u których wnioskowana terapia może być uznana za priorytet w ramach ograniczonych środków budżetowych NFZ.

[REDACTED]

Podsumowując, niwolumab, stanowi istotny postęp w leczeniu raka płuca, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy rozwinęli progresję po wcześniejszych liniach leczenia z zastosowaniem standardowej chemioterapii.

17 listopada br. niwolumab otrzymał **nagrodę Prix Galien Polska 2015 w kategorii Innowacyjny Produkt Leczniczy stosowany w lecnictwie zamkniętym**. Firma Bristol-Myers Squibb została uhonorowana za innowacyjne odkrycie i opracowanie niwolumabu, inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego PD-1, w leczeniu zaawansowanego czerniaka oraz zaawansowanego raka płuc.

Nagrodę Prix Galien otrzymują tylko najbardziej innowacyjne leki, które zmieniły świat medycyny i poprawiają komfort życia pacjentów. Niwolumab otrzymał również nagrodę *Prix Galien USA 2015*, jako Najlepszy Produkt Biotechnologiczny.

## Referencje

1. Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
2. American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].
3. Rzyman W. Rak płuca. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/W.Rzyman%20-%20RAK%20PLUCA.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].
4. Dworski M, Śliwczyński A, Tkacz A, Wójcik-Klikiewicz B, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M. Rak płuca w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. Nowotwory/J.Oncol. 2011;61(6):554-562.
5. Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. Onkologia w praktyce klinicznej. 2015; 11 (2): 76-86.
6. Projekt opisu programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.
7. [REDACTED]
8. Charakterystyka produktu leczniczego – produkt leczniczy Opdivo®. European Medicene Agency.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2016. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) [dostęp 04.11.2015 r.].
10. Olivera J. F. Cancer Immunology. N Engl J Med. 2008; June 19; 358- 25.
11. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 May 31.
12. [REDACTED]
13. [REDACTED]
14. Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2015, tom 11, nr 1, 9–15.