

Opdivo® (niwolumab)

Proponowane wskazanie refundacyjne: **Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (2 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 niepłaskonabłonkowy jest rozpoznawany u ok. 60% chorych. Rak płuca u ok. 60% chorych rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym (IIIB lub IV) uniemożliwiającym zastosowanie leczenia radykalnego [1, 2].

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka płuca, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia, co w połączeniu ze specyfiką schorzenia daje niewielkie szanse na przeżycie – niższe w porównaniu do większości krajów Europy. Aktualnie w Polsce pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych mogą być leczeni docetakselem i gemcytabiną w ramach katalogu chemioterapii oraz pemetreksedem, erlotynibem i gefitynibem w ramach programu lekowego B.6. oraz afatynibem w ramach programu lekowego B.63. przy czym erlotynib, gefitynib i afatynib może być stosowany wyłącznie w subpopulacji chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

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 [4]. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [5].

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, jako skuteczna opcja leczenia chorych z rakiem płuca w najnowszych międzynarodowych wytycznych NICE 2016 i NCCN 2016 [6, 7].

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 [8, 9].

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

Na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego III fazy (badanie rejestracyjne *CheckMate 057*) [9] przeprowadzono porównanie bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu i docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Do analizy skuteczności włączono 582 chorych, z czego 292 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 290 – DOC.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 555 chorych, z czego 287 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 268 – DOC.

Niwolumab cechuje się **większą skutecznością w zakresie poprawy całkowitego przeżycia (OS) przy znacznie lepszym profilu bezpieczeństwa** w stosunku do docetakselu oraz **korzystnym wpływie na jakość życia** (zarówno w kontekście zmniejszenia uciążliwości objawów związanych z rakiem płuca jak i poprawy funkcjonowania pacjentów). Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż [4]:

- mediana całkowitego przeżycia dla NIVO wynosi 12,2 mies. vs. 9,5 mies. dla DOC
- odsetek rocznych przeżyć wynosi 51% w grupie NIVO w porównaniu 39% w grupie DOC
- odsetek 2-letnich przeżyć wynosi 29% w grupie NIVO w porównaniu 16% w grupie DOC
- odsetek obiektywnych odpowiedzi dla NIVO wynosi 19% vs. 16% dla DOC
- odsetek PFS po 1 roku wynosi 19% w grupie NIVO w porównaniu 9% w grupie DOC
- odsetek PFS po 2 latach wynosi 12% w grupie NIVO w porównaniu 1% w grupie DOC
- mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi 17,2 mies. w grupie NIVO w porównaniu 5,6 mies. w grupie DOC
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (odpowiednio: 10% vs 54% 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 oraz poprawy jakości życia [10]:

- stosowanie niwolumabu powodowało uzyskanie **dwukrotnie większej** w porównaniu do docetakselu **liczby lat życia (2,0 vs 1,1)** i **lat życia skorygowanych o jakość (1,6 vs 0,8)** oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby.
- stosowanie niwolumabu **o prawie rok** powodowało zarówno **wydłużenie życia (0,93 LYG)** jak i **wydłużenie życia w pełnym zdrowiu (0,81 QALY)** w porównaniu do docetakselu,
- wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wynikały m.in. z 2 -krotnie dłuższego średniego czasu stosowania niwolumabu (59 tyg. vs 24 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 lekiem, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o prawie rok oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po nieskuteczności chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny, jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 docetakselem, 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).

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

Finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, przy czym przyjęte w analizie założenia przejmowania rynku mają charakter konserwatywny i bezpieczny z punktu widzenia płatnika publicznego.

Liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDACTED] chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy [11].

Przewidywane 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, NCI 2016). Tym samym utworzenie nowego 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”.

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. Projekt opisu programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.
4. [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2016.
5. Charakterystyka produktu leczniczego – produkt leczniczy Opdivo®. European Medicene Agency.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. Published: 21 April 2011. NICE clinical guideline 121. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-35109444863941>
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
8. Olivera J. F. Cancer Immunology. N Engl J Med. 2008; June 19; 358- 25.
9. 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.
10. [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza ekonomiczna. Warszawa, wrzesień 2016.
11. [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, wrzesień 2016.