

Opdivo® (niwolumab)

Proponowane wskazanie refundacyjne: **Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych**

Niwolumab (Opdivo®), jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, jak również w wielu innych wskazaniach.

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 (np. w czerniaku i raku nerki) w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii [1, 2, 3, 4].

Dotychczasowe leczenie systemowe w zaawansowanych nowotworach było oparte na chemioterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Klasyczna chemioterapia polega głównie na blokowaniu podziałów komórkowych i w tym mechanizmie identyfikacji i eliminacji komórek nowotworowych.

Leki ukierunkowane molekularnie działają natomiast na specyficzne punkty uchwytu w patologicznie aktywnych szlakach proliferacyjnych hamując w ten sposób selektywnie dzielące się kłony komórek nowotworowych. W obu przypadkach dochodzi jednak, często bardzo szybko, do rozwoju oporności na leczenie i progresji nowotworu. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i bardzo szybko może dochodzić do kolejnych mutacji znoszących działanie leków cytostatycznych, zmieniających powinowactwo specyficznych punktów uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie lub aktywujących alternatywne szlaki proliferacyjne [5].

Podstawową zaletą immunoonkologii jako nowego standardu leczenia jest aktywacja układu odpornościowego, którego działanie nie jest znoszone wystąpieniem mutacji. Układ immunologiczny w sposób „inteligentny” (mechanizmy samouczące) rozpoznaje komórki nowotworowe pomimo dryfu genotypowego i fenotypowego [6]. Stwarza to nadzieję na długotrwały efekt terapeutyczny, coraz częściej opisuje się nawet przypadki całkowitych wyleczeń [7].

Przełomowe znaczenie w terapii nowotworów miało opracowanie leków działających na specyficzne punkty uchwytu regulujące aktywność układu immunologicznego (*immune checkpoints*). Pierwszym takim lekiem był ipilimumab. Terapia ipilimumabem u części chorych daje spektakularne efekty, u około 20-25% chorych z przerzutowym czerniakiem obserwuje się wieloletnie, czasem nawet już 10-letnie, przeżycia, co w takim odsetku nie było nigdy wcześniej opisywane u chorych z rozsianą postacią tego nowotworu [8]. Wraz z nadejściem ery leków działających na punkt kontrolny PD-1 tj. niwolumab (również regulujący aktywność układu immunologicznego) pojawiły się oczekiwania na takie same długotrwałe efekty terapii ale u większej grupy chorych. Wyniki kolejnych badań klinicznych III fazy przedstawiają kilkukrotnie wyższe niż obserwowane dotychczas odsetki odpowiedzi na leczenie i około dwukrotnie wyższe odsetki rocznych przeżyć, co wydaje się potwierdzać te oczekiwania [7].

Wraz z nadejściem ery leków działających na punkt kontrolny PD-1 tj. niwolumab (również regulujący aktywność układu immunologicznego) pojawiły się oczekiwania na takie same długotrwałe efekty terapii ale u większej grupy chorych. Wyniki kolejnych badań klinicznych III fazy przedstawiają kilkukrotnie wyższe niż obserwowane dotychczas odsetki odpowiedzi na leczenie i około dwukrotnie wyższe odsetki rocznych przeżyć, co wydaje się potwierdzać te oczekiwania [9, 10].

Niwolumab jest obecnie zarejestrowany w leczeniu czerniaka w wielu krajach na świecie, m.in. w USA (zalecenia NCCN v. 3.2015) [11], Japonii a ostatnio w krajach Unii Europejskiej (EMA 19.06.2015 r.) [12]. Z uwagi na niezależny od lokalizacji narządowej mechanizm działania niwolumab jest badany w kilkunastu wskazaniach onkologicznych, niedawno został również zarejestrowany w leczeniu raka płuca w USA.

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) stosowanego w monoterapii czerniaka skóry lub błon śluzowych

w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu, u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)” [13]. Wnioskowaną populację zawężono do grupy pacjentów w stanie sprawności wg kryteriów ECOG w stopniu 0-1. Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [12].

Niwolumab jest wymieniany jako skuteczna opcja leczenia chorych z czerniakiem w międzynarodowych rekomendacjach *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.3.2015* [8] jak i najnowszych polskich zaleceniach diagnostyczno-terapeutycznych czerniaka skóry w 2016 roku [14].

Monoterapia niwolumabem charakteryzuje się znacząco wyższą skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do aktualnie dostępnych terapii stosowanych w leczeniu chorych z czerniakiem w Polsce

Celem analizy efektywności klinicznej jest odpowiedź na pytanie: czy terapia niwolumabem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem jest bardziej skuteczna i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z obecnym standardem leczenia w Polsce.

Z uwagi na różne standardy leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem bez mutacji i z mutacją w genie BRAF analizę kliniczną dla niwolumabu przeprowadzono oddzielnie dla subpopulacji pacjentów z wykorzystaniem różnych komparatorów tj.

- Dakarbazyny (DTIC) w populacji pacjentów BRAF(-) – 1.linia
- Wemurafenibu (WEM) oraz dabrafenibu (DAB)¹ w populacji pacjentów BRAF(+) – 1.linia
- Ipilimumabu (IPI) w populacji pacjentów BRAF (-) oraz BRAF (+) – 2.linia.

1.linia – populacja BRAF (-)

Wyniki badania klinicznego o najwyższym poziomie dowodów naukowych (badanie RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem prowadzone w schemacie grup równoległych – 5 punktów w skali Jadad), bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną niwolumabu z DTIC, u dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem bez mutacji w genie BRAF, wskazują iż **ryzyko zgonu w grupie niwolumabu było o 58% niższe** w porównaniu do grupy DTIC (**hazard względny 0,42**), a 1-roczone przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio 72,9% i 42,1%. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem **hazard względny wystąpienia progresji choroby** wynosi **0,43** (95% CI: 0,34; 0,56), co oznacza, iż zastosowanie terapii niwolumabem pozwala na istotną statystycznie **redukcję ryzyka progresji lub zgonu** z powodu czerniaka **o 57%** w porównaniu z pacjentami leczonymi DTIC ($p < 0,001$). Niniejszy wynik przekłada się bezpośrednio na wydłużenie mediany czasu do progresji o 2,9 miesiąca. Istotna z punktu widzenia efektywności klinicznej jest **bardzo dobra tolerancja niwolumabu**. W porównaniu do chemioterapii opartej na DTIC niwolumab powoduje znacznie mniej działań niepożądanych, w tym stopnia 3 i 4 [9, 15].

1.linia – populacja BRAF (+)

Porównanie pośrednie z wemurafenibem wykazuje iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem **ryzyko wystąpienia zgonu jest o 40% niższe** od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych wemurafenibem – obliczony **hazard względny wynosi 0,60** (95% CI: 0,40; 0,89). Uzyskany wynik potwierdza prezentowaną w literaturze opinię popartą danymi klinicznymi, że w przypadku inhibitorów BRAF (np. wemurafenib) dochodzi często do szybkich odpowiedzi ale mających charakter krótkotrwały.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższe niż wśród osób stosujących wemurafenib odsetki pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Porównanie pośrednie z wemurafenibem wykazuje w przypadku niwolumabu znacznie mniejsze nasilenie toksyczności skórnej, wątrobowej, a przede wszystkim znacząco rzadsze występowanie nowotworów skóry, które stanowią w każdym przypadku istotne powikłanie wymagające pilnego leczenia chirurgicznego [16].

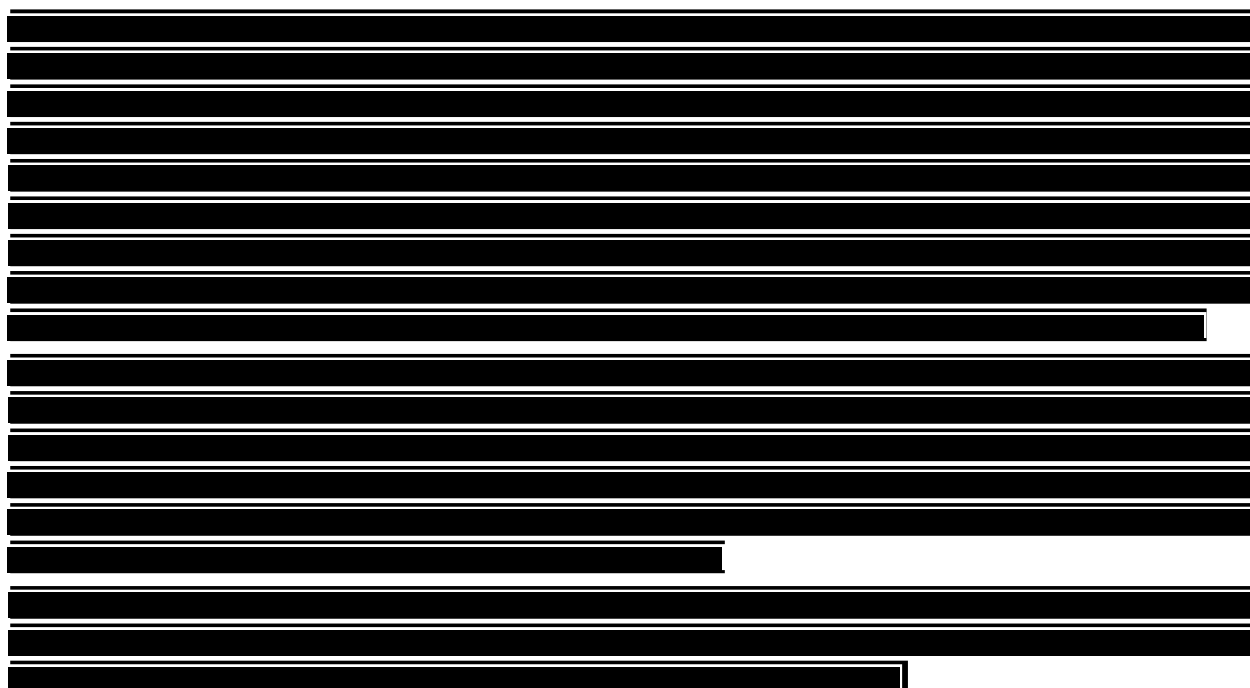
¹ Dabrafenib w populacji pacjentów BRAF(+) uwzględniono jako wariant dodatkowy analiz – dabrafenib nie jest obecnie powszechną praktyką kliniczną [lek refundowany od 1 lipca 2015 r.].

Porównanie pośrednie z dabrafenibem wykazało iż ryzyko wystąpienia zgonu w grupie niwolumabu jest o 45% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych dabrafenibem (**hazard względny 0,55**). Potwierdza to prezentowaną w literaturze opinię popartą danymi klinicznymi, że w przypadku inhibitorów BRAF (np. wemurafenib, dabrafenib) dochodzi często do szybkich odpowiedzi ale mających charakter krótkotrwały [16].

2.linia – populacja BRAF (-) i BRAF (+)

W ramach analizy klinicznej dla 2. linii leczenia nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego lub pośredniego porównania NIVO vs IPI. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania rozumianego, jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do leku ocenianego (niwolumab) oraz komparatora (ipilimumab) [16]. Do przeglądu włączono 4 badania kliniczne:

- dla NIVO: metaanaliza Weber 2015/ CA209-037 oraz Topalian 2012_2014/ CA209-003
- dla IPI: metaanaliza Hodi 2010/ CA184-002 oraz Wolchok 2010/ CA184-022.



Monoterapia niwolumabem jest efektywna kosztowo w porównaniu do obecnego standardu leczenia czerniaka w Polsce

Wybór schematu leczenia zastosowany w I. linii pociąga za sobą pewną, określoną warunkami klinicznymi, sekwencyjność leczenia w dalszych liniach. Sekwencyjność cechującą polską praktykę kliniczną przyjęto w oparciu o badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka w Polsce. Wyniki badania ankietowego wskazują, że po niwolumabie zastosowanym w I linii leczenia największy odsetek pacjentów otrzyma dakarbazynę lub inną chemioterapię opartą na dakarbazynie.

Jako technologie opcjonalne (sekwencje) przyjęto:

- w populacji chorych BRAF (-) w I. linii leczenia – chemioterapię opartą na dakarbazynie (DTIC), po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab;
- w populacji chorych BRAF (+) w I. linii leczenia – wemurafenib i dabrafenib, po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab;
- w populacji chorych BRAF (-) i BRAF (+) w 2. linii leczenia – ipilimumab, po niepowodzeniu leczenia – brak leczenia przyczynowego (opieka paliatywna).

Dla **I. linii leczenia** wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wysoką przewagę terapii niwolumabem nad dakarbazyną, wemurafenibem i dabrafenibem (wariant dodatkowy) w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych: długości życia (LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) [17]. Modelowanie przebiegu

życia pacjenta wykazało, że największa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem niwolumabu (3,78 lat życia). Monoterapia niwolumabem pozwala również najskuteczniej zapobiegać progresji choroby (25 m-cy bez progresji). Najkorzystniejsze wyniki dla niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną, wemurafenibem oraz dabrafenibem wynikają z wykazanej w analizie klinicznej przewagi jaką niesie ze sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia bez progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS).

W przypadku uwzględnienia proponowanego RSS terapia niwolumabem w I. linii (pacjenci BRAF (-) i BRAF (+)) stanowi opcję **efektywną kosztowo w porównaniu z komparatorem uśrednionym² (dakarbazyna + wemurafenib)**. Koszt uzyskania QALY przy zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wynosi [REDACTED], co jest wartością niższą od ustawowego progu opłacalności obowiązującego od 04 listopada 2015 r. (3 x PKB = 125 955 z/QALY):

- w populacji BRAF (-) monoterapia niwolumabem pozwala na przedłużenie życia o 2,8 roku życia oraz 2,2 lata życia skorygowane o jakość. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe koszty wynikające z dłuższego stosowania niwolumabu (co wynika z wydłużenia czasu do progresji). Koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wynosi [REDACTED]. Wyznaczone koszty uzyskania QALY przekracza próg opłacalności, jednak należy zauważyć, że niwolumab pozwala przedłużyć przeżycie całkowite o niemal 3 lata, co uwzględniając zaawansowany stan choroby, należy uznać, za znaczący wkład w poprawę skuteczności leczenia.
- w populacji BRAF (+) monoterapia niwolumabem jest **dominująca** nad wemurafenibem i dabrafenibem (skuteczniejsza i tańsza). Leczenie niwolumabem pozwala na przedłużenie życia o 1,2-1,3 lat oraz 0,85-0,97 lat życia skorygowanych o jakość oraz generuje mniejsze koszty w horyzoncie dożywotnim (o ok. [REDACTED]).

Należy również zauważyć, iż koszty 2. linii leczenia są znacząco wyższe po stronie dakarbazyny i wemurafenibu, co wynika z faktu, że znaczna część pacjentów leczonych w I. linii dakarbazyną lub wemurafenibem, w 2. linii leczona jest relatywnie kosztownym ipilimumabem (po zastosowaniu niwolumabu w pierwszej linii, nie jest prognozowane leczenie ipilimumabem).

W populacji pacjentów leczonych w ramach **2. linii** stosowanie niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem zwiększa liczbę lat życia o 1,1 roku oraz zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,73 QALY. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje nieznacznie większe koszty w horyzoncie dożywotnim (o ok. [REDACTED]). Zatem koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł [REDACTED]; co wskazuje na **wysoką opłacalność niwolumabu** ([REDACTED]), gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość prognozy opłacalności.

Terapia niwolumabem – wzrost wydatków płatnika publicznego związany z dostępem do terapii o znacząco wyższej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu do aktualnego standardu leczenia chorych z czerniakiem w Polsce

W analizie wpływu na budżet, liczebność populacji leczonej niwolumabem w ramach I. linii oszacowano na **556 pacjentów** w pierwszym roku refundacji. W kolejnych latach horyzontu analizy populacja docelowa wzrasta średnio o 20%. Na wzrost liczby pacjentów bezpośredni wpływ mają pacjenci, którzy ze względu na dobre efekty leczenia niwolumabem kontynuują leczenie w kolejnych latach.

Liczebność populacji chorych stosujących niwolumab w terapii 2. linii oszacowano na poziomie **144 pacjentów** w pierwszym roku refundacji, w kolejnych latach liczba pacjentów wzrasta do poziomu 205 pacjentów w roku piątym. Równocześnie, wprowadzenie finansowania niwolumabu w ramach projektowego programu lekowego znacząco zmniejsza liczbę pacjentów stosujących obecnie ipilimumab w 2. linii (o około 90%), ze względu na dostęp do terapii o wyższej skuteczności i lepszej tolerancji.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania terapii niwolumabem ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku i wzrosną do [REDACTED] w piątym roku.

² dla IL przeprowadzono porównanie z komparatorem uśrednionym który stanowi średnią ważoną wyników dla DTIC i WEM, ważonych udziałami tych technologii medycznych w liczbie leczonych pacjentów (wariant dodatkowy analizy).

Jednocześnie, wprowadzenie finansowania niwolumabu spowoduje znaczącą redukcję wydatków płatnika na refundację ipilimumabu w ramach 2. linii leczenia: **kwoty refundacji ipilimumabu ulegnie redukcji o ok. 93 mln** w pierwszym roku do 115 mln w piątym roku [18].

Wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, jednak wraz z dodatkowymi nakładami należy oczekiwać znaczącego wzrostu liczby lat życia oraz lat życia bez progresji w populacji około 1 000 chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych.

Również dodatkowa ocena niwolumabu przeprowadzona w oparciu o algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych zaproponowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne [19], wykazała iż **niwolumab uzyskał możliwie najwyższą kategorię oceny – A, oznaczającą bardzo wysoką wartość dodaną leku**. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego leki przeciwnowotworowe z kategorii A powinny być finansowane.

Podsumowując, niwolumab, będący inhibitorem receptora zaprogramowanej śmierci (PD-1), jest przełomową opcją terapeutyczną, charakteryzującą się znacząco wyższą skutecznością w porównaniu do aktualnie dostępnych terapii stosowanych w leczeniu chorych z czerniakiem skóry w Polsce. Jego zaletą jest specyficzna i długotrwała aktywacja przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, niezależnie od obecności mutacji np. w genie BRAF u chorych na czerniaka, co stanowi istotne ograniczenie leków ukierunkowanych molekularnie (tzw. inhibitory BRAF).

17 listopada br. niwolumab otrzymał **nagrodę Prix Galien Polska 2015 w kategorii Innowacyjny Produkt Leczniczy stosowany w lecznictwie 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. Olivera J. F. Cancer Immunology. *N Engl J Med.* 2008; June 19; 358- 25.
2. Eggermont AM et al. Immunotherapy and the concept of a clinical cure. *Eur J Cancer.* 2013 Sep;49(14):2965-7. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.019. Epub 2013 Jul 25.
3. Weber J.S. Current perspectives on immunotherapy. *Semin Oncol.* 2014 Oct;41 Suppl 5:S14-29. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.09.003. Epub 2014 Sep 8.
4. Blank C.U. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. *Curr Opin Oncol.* 2014 Mar;26(2):204-14.
5. Blank C.U. et al. Combination of targeted therapy and immunotherapy in melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy* October 2011, Volume 60, Issue 10, pp 1359-1371.
6. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev.* 2006 Aug 15;20(16):2149-82.
7. Addeo A, Rinaldi C.R. Treatment with Ipilimumab: A Case Report of Complete Response in a Metastatic Malignant Melanoma Patient. *Case Rep Oncol* 2013; 6 :285-288.
8. Schadendorf F. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *JCO JCO.2014.56.2736*; published online on February 9, 2015
9. Robert Caroline et all. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-330, January 22, 2015
10. Larkin J. at all. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *Engl J Med* May 31, 2015.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma version 3 2015.
12. Charakterystyka produktu leczniczego – produkt leczniczy Opdivo®. European Medicene Agency.
13. Projekt opisu programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C 43)”.
14. Rutkowski i wsp., *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 216–231.
15. Clinical Protocol CA 209066 (data on file).
19. 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.