
Rozwój terapii lekowych w leczeniu chorych na nowotwory

Nowości. Innowacje. Przełomy.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

lipiec 2020

Czym jest prawdziwy przełom w leczeniu nowotworów?

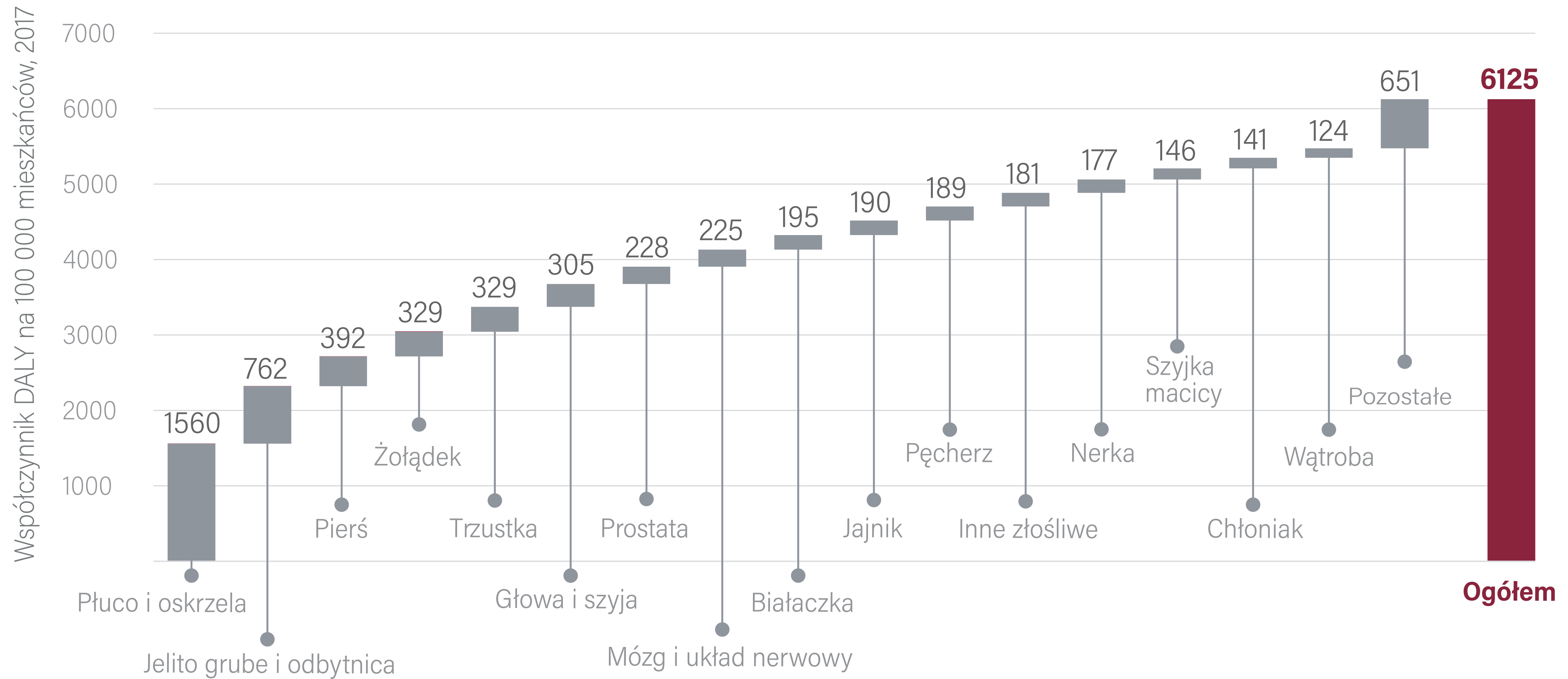
Jak te przełomy wyszukiwać i zidentyfikować
w morzu nowych terapii?

Projekt **Modern Healthcare Institute:**
rozmowy • podcasty • raport • debaty

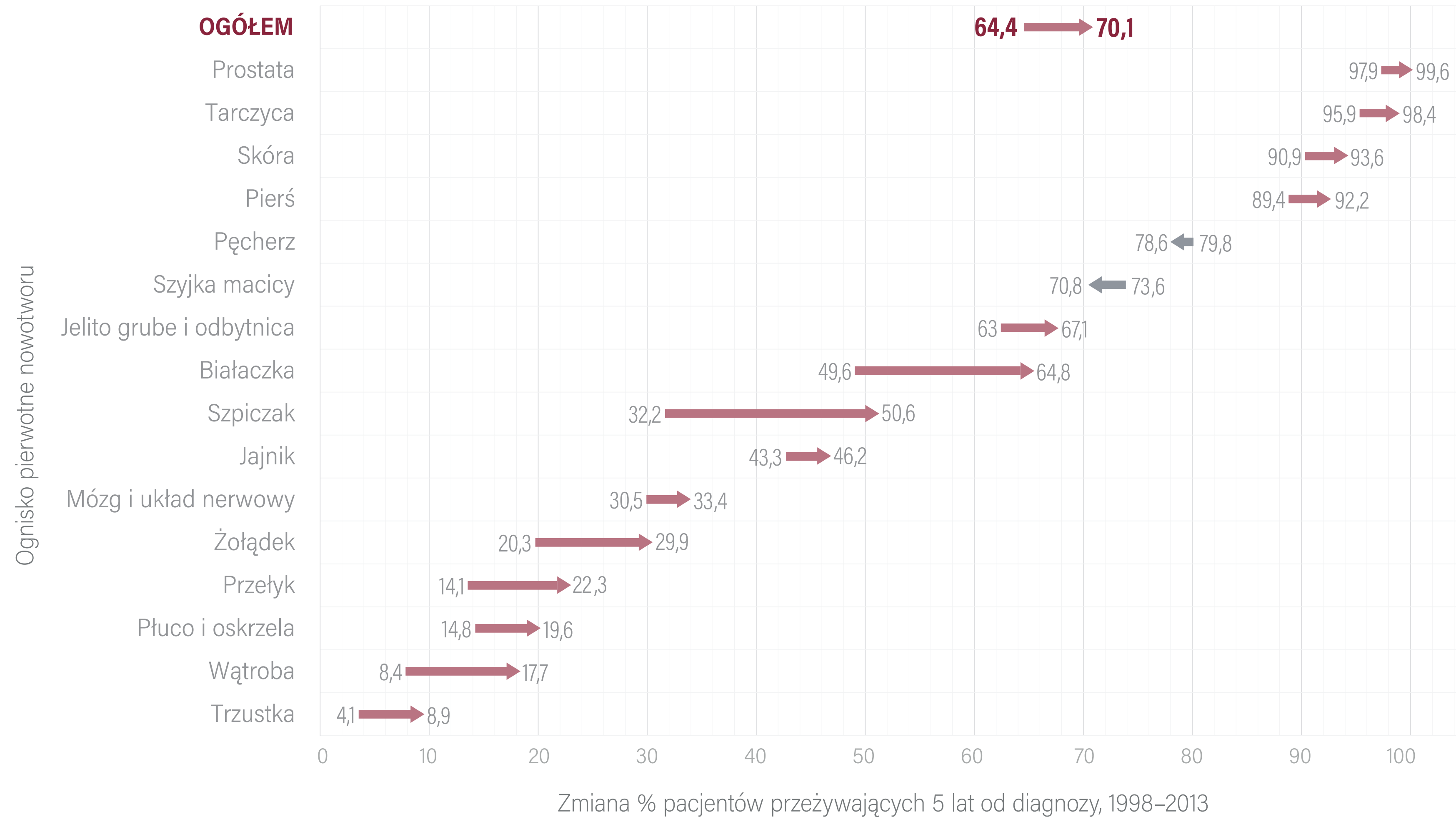
Znaczenie chorób nowotworowych w ujęciu globalnym

Prof. dr hab. n. med. Marcin Czech, Dominika Krupa

Współczynnik DALY na 100 000 mieszkańców Polski w związku z chorobami nowotworowymi 2017



Ewolucja odsetka 5-letniego przeżycia według rodzaju nowotworu, 1998–2013



Przykładowa analiza ostatnich publikacji dotyczących raka płuca, a więc nowotworu odpowiedzialnego za około 25 proc. obciążenia polskiego społeczeństwa chorobami nowotworowymi (DALY=1560) pozwala zebrać dane dotyczące współczynnika przeżycia całkowitego (OS – overall survival) w odniesieniu do co najmniej 5 nowych, nierefundowanych terapii (nowa cząsteczka lub wskazanie) stosowanych w różnych stadiach choroby. Na 16 oszacowań przedłużenia wskaźnika OS, w 6 nie wykazano jego osiągnięcia.

W badaniu dotyczącym durvalumabu (stadium lokalnie zaawansowane, rak niedrobnokomórkowy) jako terapii która odpowiednio wdrożona może mieć cechy leczenia radykalnego, po 36 mies. obserwacji wykazano różnicę przeżycia całkowitego wynoszącą 13,5 punktów proc. względem placebo.

Natomiast w wykazanym zysku tego wskaźnika dla różnych leków ze wskazaniem w stadium rozsiałym, gdzie celem jest przedłużenie życia w dobrej jakości, wykazano różnice:

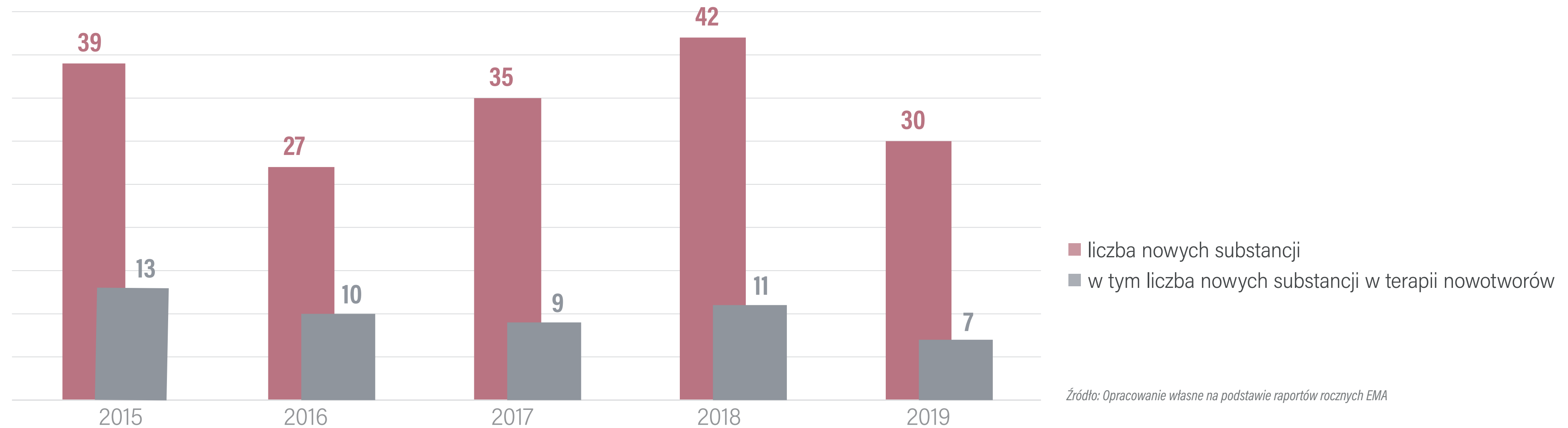
- osimertinib (stadium rozsiały, rak niedrobnokomórkowy) – 6,8, w podgrupie 19,5
- pembrolizumab (stadium rozsiały, rak niedrobnokomórkowy, 6 oszacowań) – od 4 do 11,3
- nivolumab (stadium rozsiały, rak niedrobnokomórkowy) – 2,7
- atezolizumab (stadium rozległe, rak drobnokomórkowy) – 2

Rejestracje nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach EMA i FDA – analiza przekrojowa 2015–2019

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

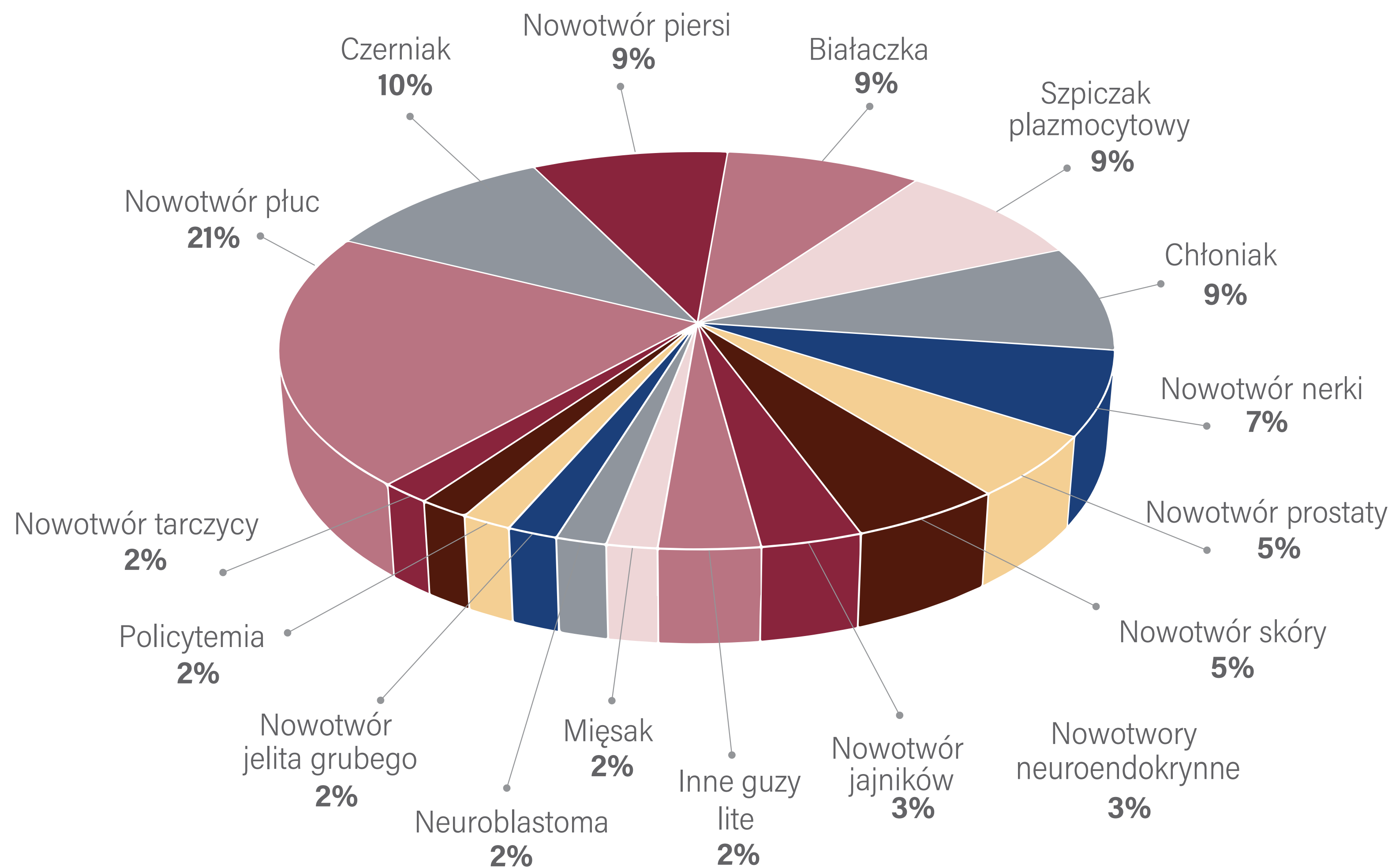
W rozdziale dokonano analizy ilościowej i jakościowej rejestracji nowych leków w terapii nowotworów przez Europejską Agencję Leków (EMA) i Agencję Żywności i Leków (FDA) na tle rejestracji nowych leków ogółem na podstawie rocznych raportów EMA i FDA. Analiza przekrojowa objęła pięcioletni okres czasu (lata 2015–2019) oraz kategorie: nowotwory lite, nowotwory krwi i rodzaje nowotworów.

Liczba nowych substancji czynnych zarejestrowanych ogółem, w tym nowe substancje czynne w terapii nowotworów w latach 2015–2019, wg EMA



Rok	Liczba zarejestrowanych nowych substancji	W tym liczba nowych substancji zarejestrowanych w terapii nowotworów	Odsetek nowych substancji zarejestrowanych w terapii nowotworów
2015	39	13	33%
2016	27	10	37%
2017	35	9	26%
2018	42	11	26%
2019	30	7	23%

Udział poszczególnych wskazań wprowadzonych do obrotu nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów w latach 2015–2019, wg EMA



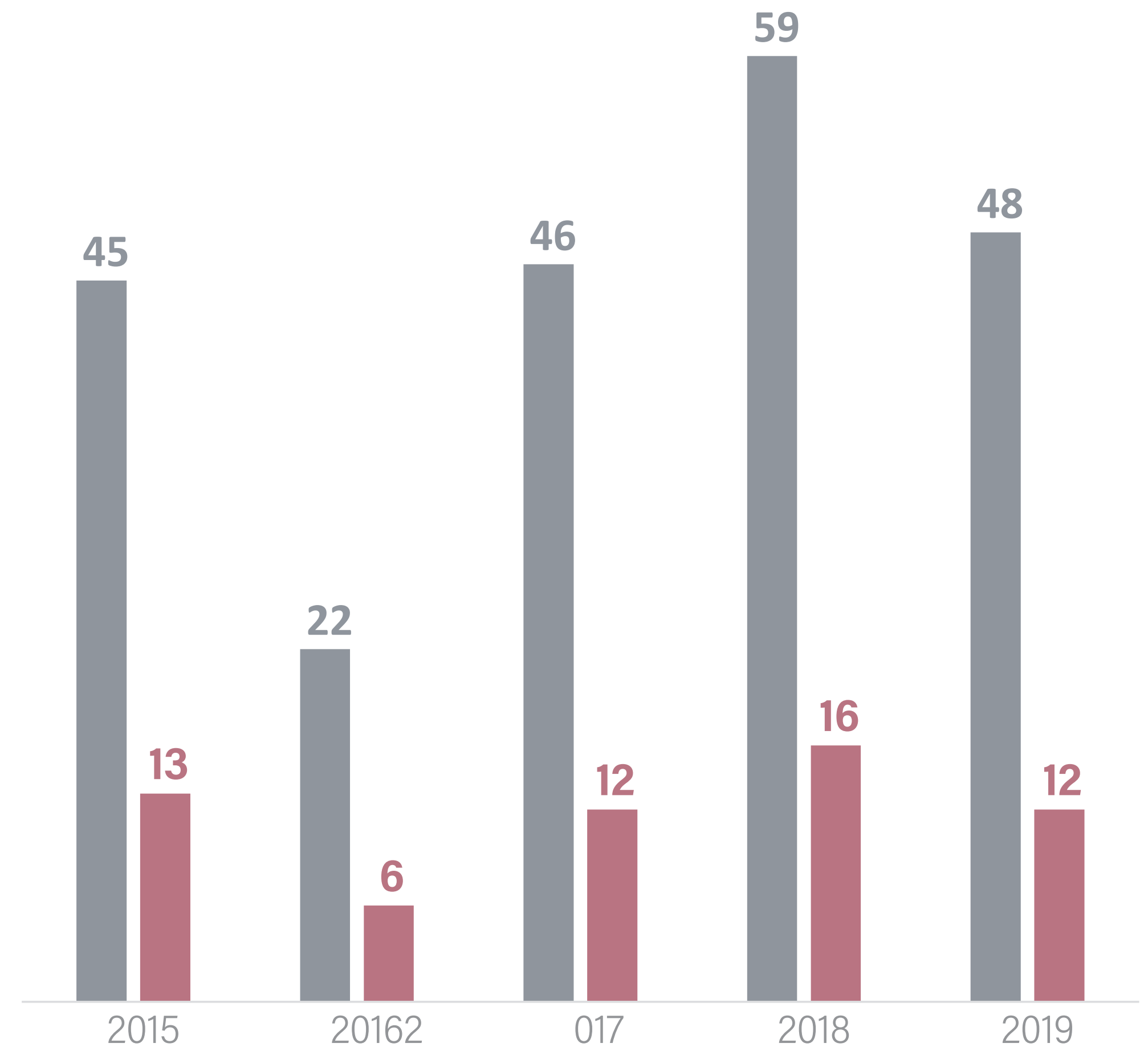
Liczba nowych produktów leczniczych ogółem, w tym liczba nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów wprowadzona na rynek w latach 2015–2019, wg FDA

Rok	Liczba zarejestrowanych nowych substancji	W tym liczba nowych substancji zarejestrowanych w terapii nowotworów	Odsetek nowych substancji zarejestrowanych w terapii nowotworów
2015	45	13	29%
2016	22	6	27%
2017	46	12	26%
2018	59	16	27%
2019	48	12	25%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów FDA

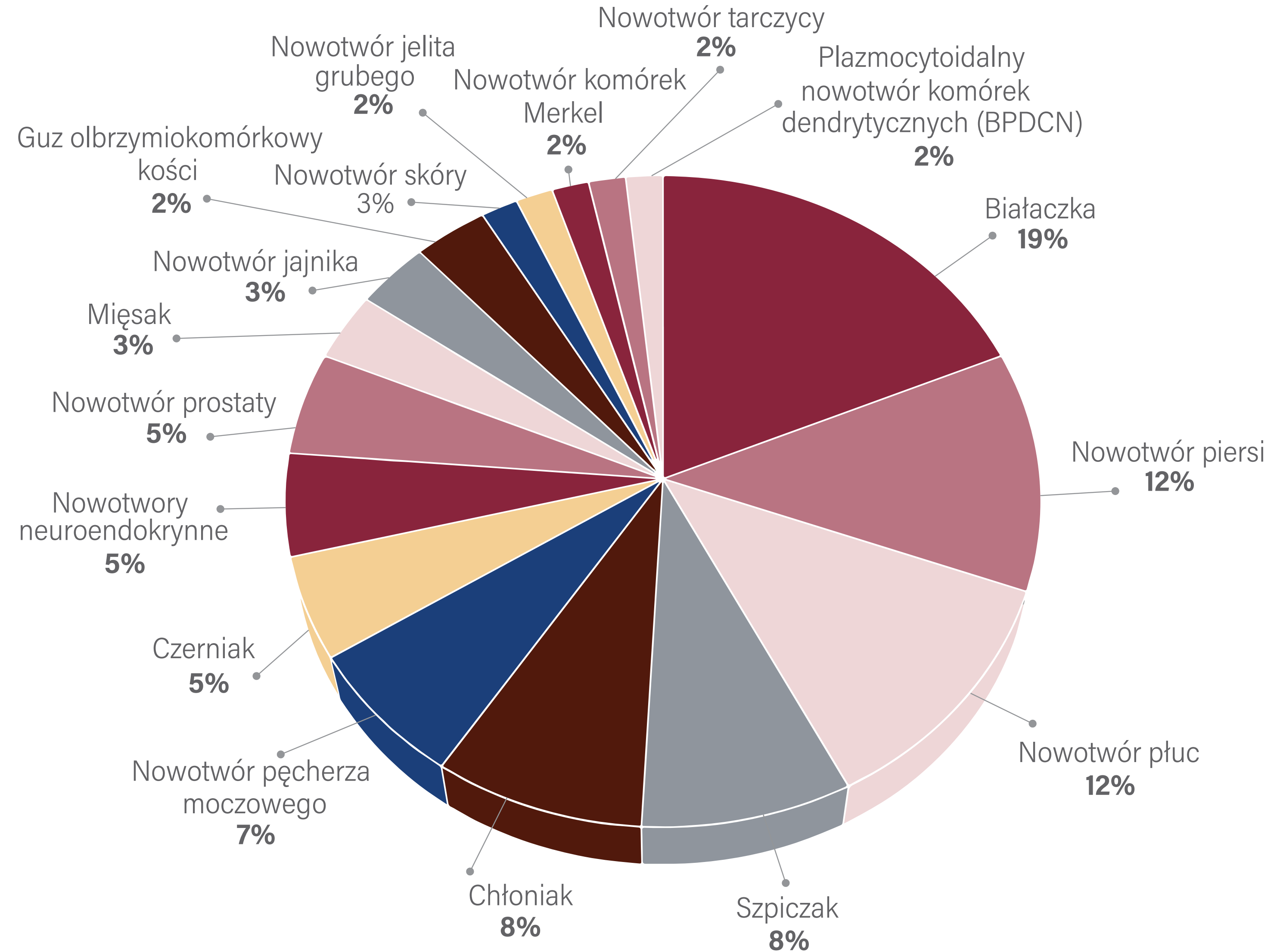
Rysunek 10. Liczba nowych produktów leczniczych ogółem, w tym liczba nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów wprowadzona na rynek w latach 2015–2019, wg FDA

■ liczba nowych produktów leczniczych
■ w tym liczba nowych produktów w terapii nowotworów

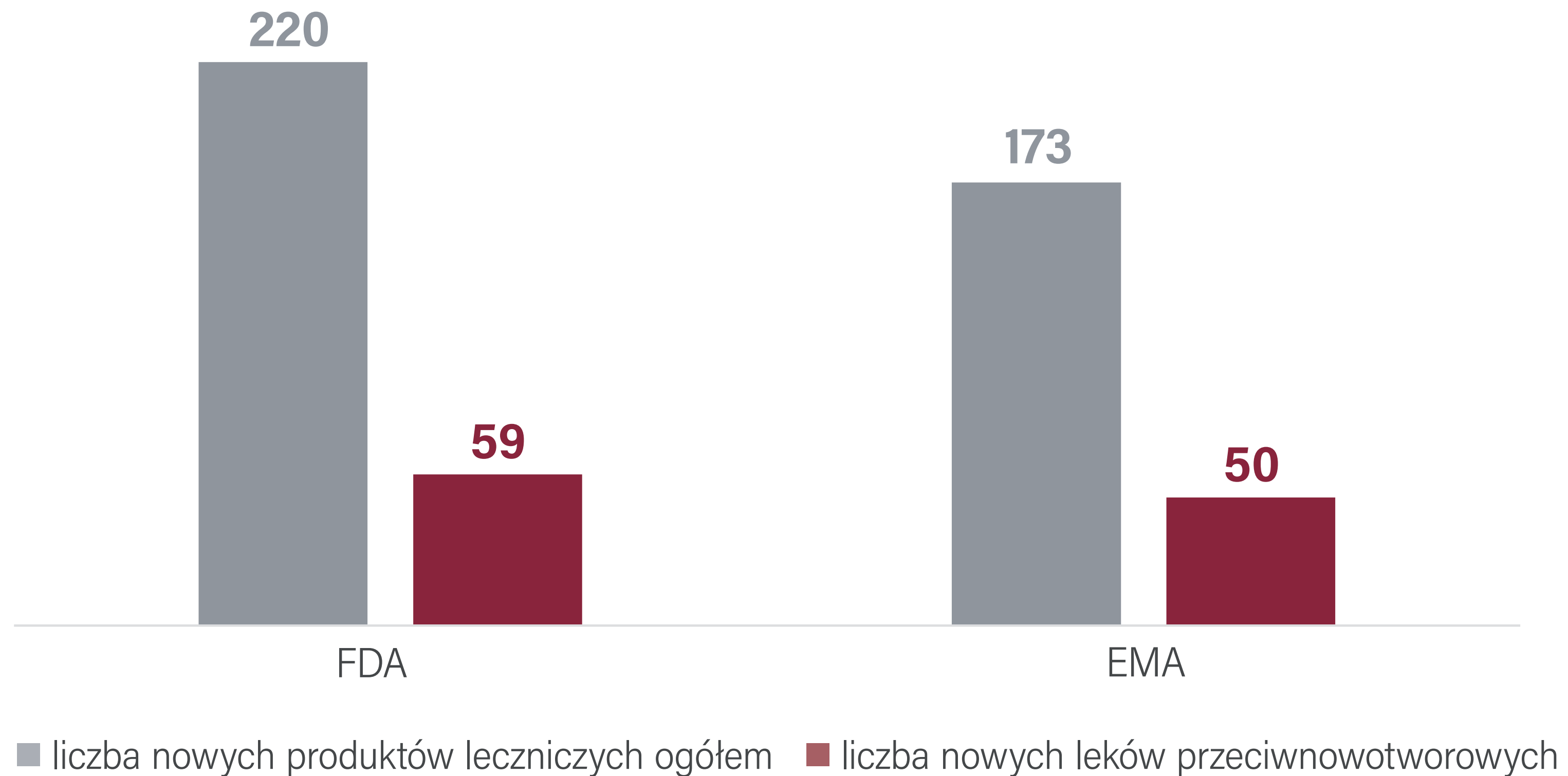


Źródło: Opracowanie własne na podstawie rocznych raportów FDA

Udział poszczególnych wskazań, wg liczby wprowadzonych do obrotu nowych produktów leczniczych w terapii nowotworów, w latach 2015–2019, wg. FDA

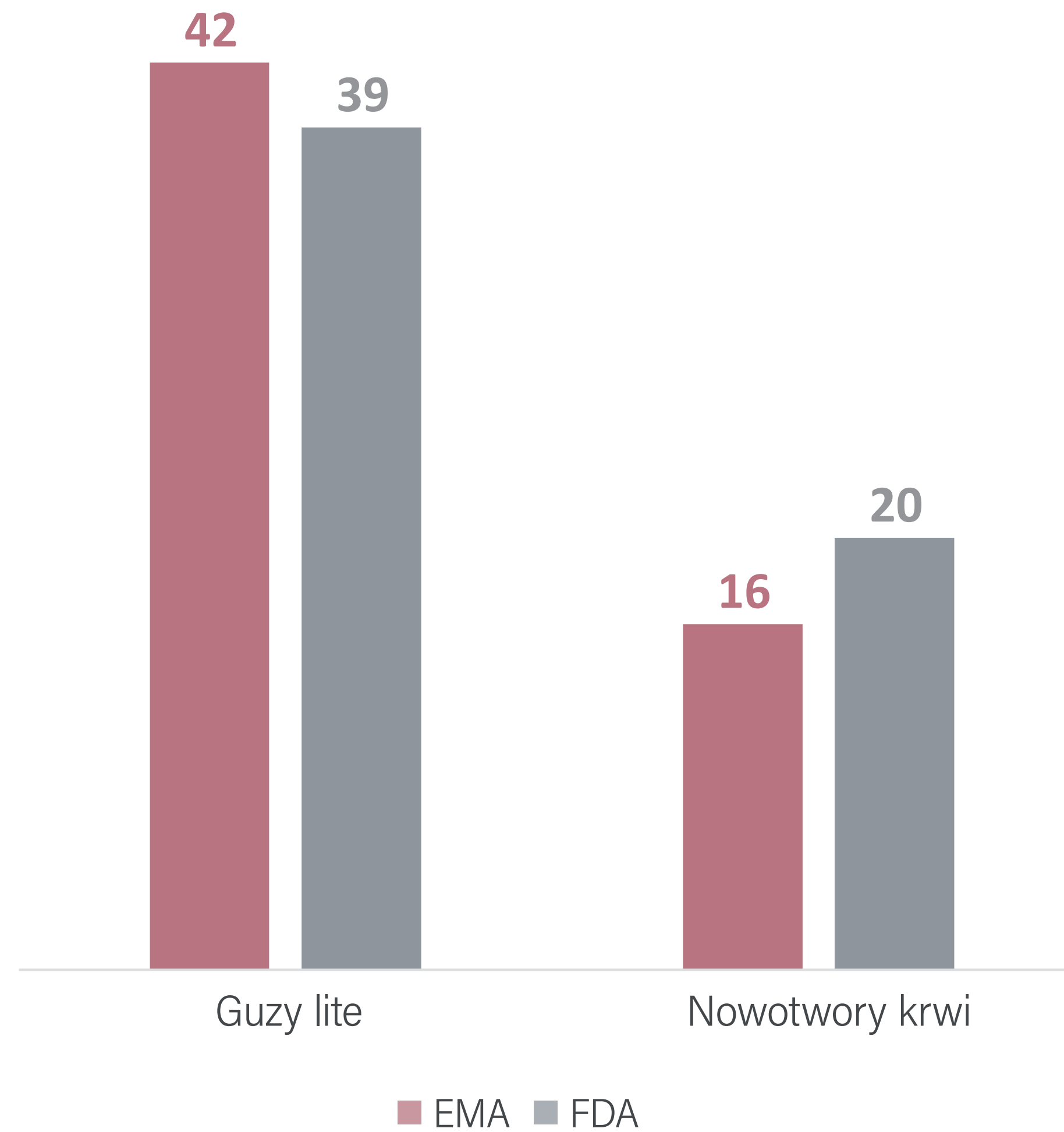


Rejestracje nowych leków ogółem, w tym nowych leków przeciwnowotworowych w statystykach EMA i FDA w latach 2015–2019



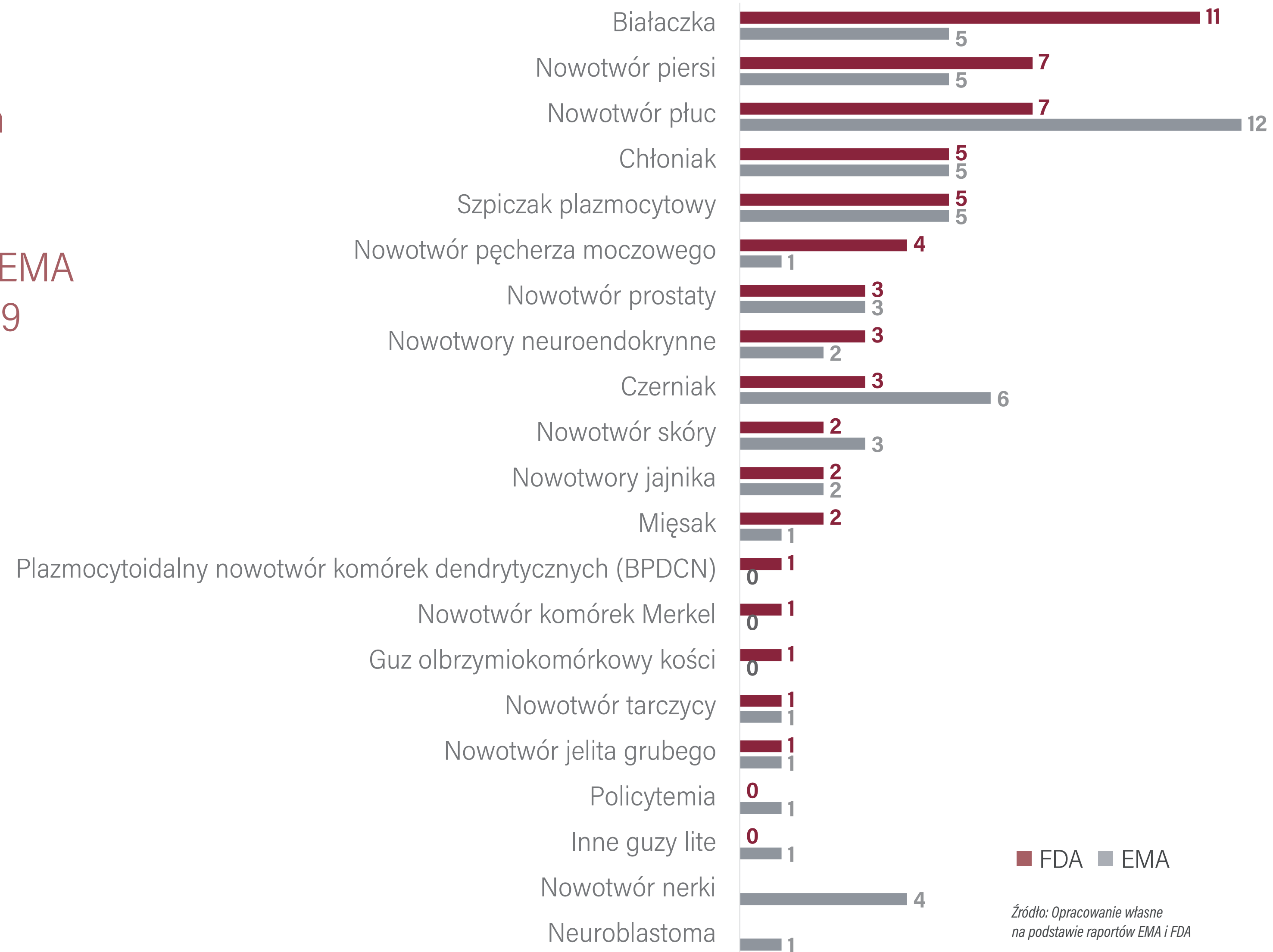
Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów EMA i FDA

Porównanie liczby nowych leków w terapii guzów litych i nowotworów krwi zarejestrowanych przez EMA i FDA w latach 2015–2019



Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów EMA i FDA

Porównanie liczby nowych leków przeciwnowotworowych w poszczególnych rodzajach nowotworów zarejestrowanych przez EMA i FDA w latach 2015–2019

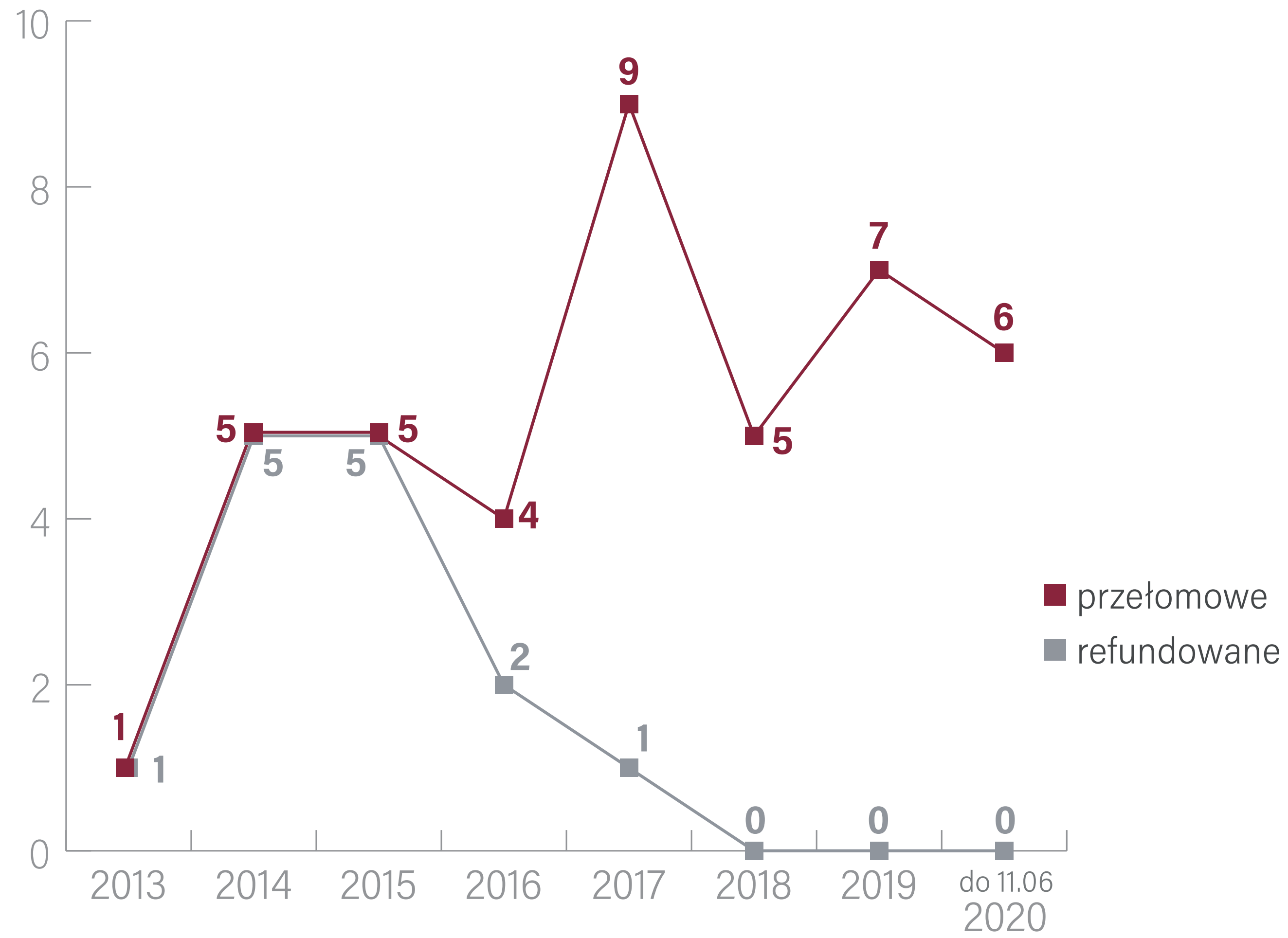


■ FDA ■ EMA

Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportów EMA i FDA

Wnioski

1. W latach 2015–2019 Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała 173 nowe produkty lecznicze, natomiast w tym samym okresie czasu Agencja Żywności i Leków (FDA) dopuściła do obrotu 220 produktów leczniczych. Wynika z tego, że FDA zarejestrowała o 47 nowych leków więcej (21% więcej) w porównaniu do EMA.
2. W tym samym okresie czasu, FDA zarejestrowała 59 nowych leków przeciwnowotworowych, a EMA – 50, czyli o 9 nowych leków mniej (o 15% mniej).
3. FDA zarejestrowała w okresie 2015–2019 w porównaniu do EMA o 3 nowe leki mniej w terapii guzów litych, ale o 4 produkty lecznicze więcej w terapii nowotworów krwi.
4. W kategorii poszczególnych nowotworów FDA zarejestrowała w latach 2015–2019 w terapii białaczek 11 nowych leków, gdy EMA odpowiednio 5. W przypadku terapii nowotworów piersi, FDA dopuściła do obrotu 7 nowych leków, a EMA odpowiednio 5. Jednak w przypadku nowotworów płuc w latach 2015–2019 EMA zarejestrowała 12 nowych leków, gdy FDA zarejestrowała 7 nowych produktów leczniczych. Podobną sytuację zaobserwowano w przypadku czerniaka, gdzie EMA zarejestrowała 6 nowych leków, a FDA odpowiednio 3.

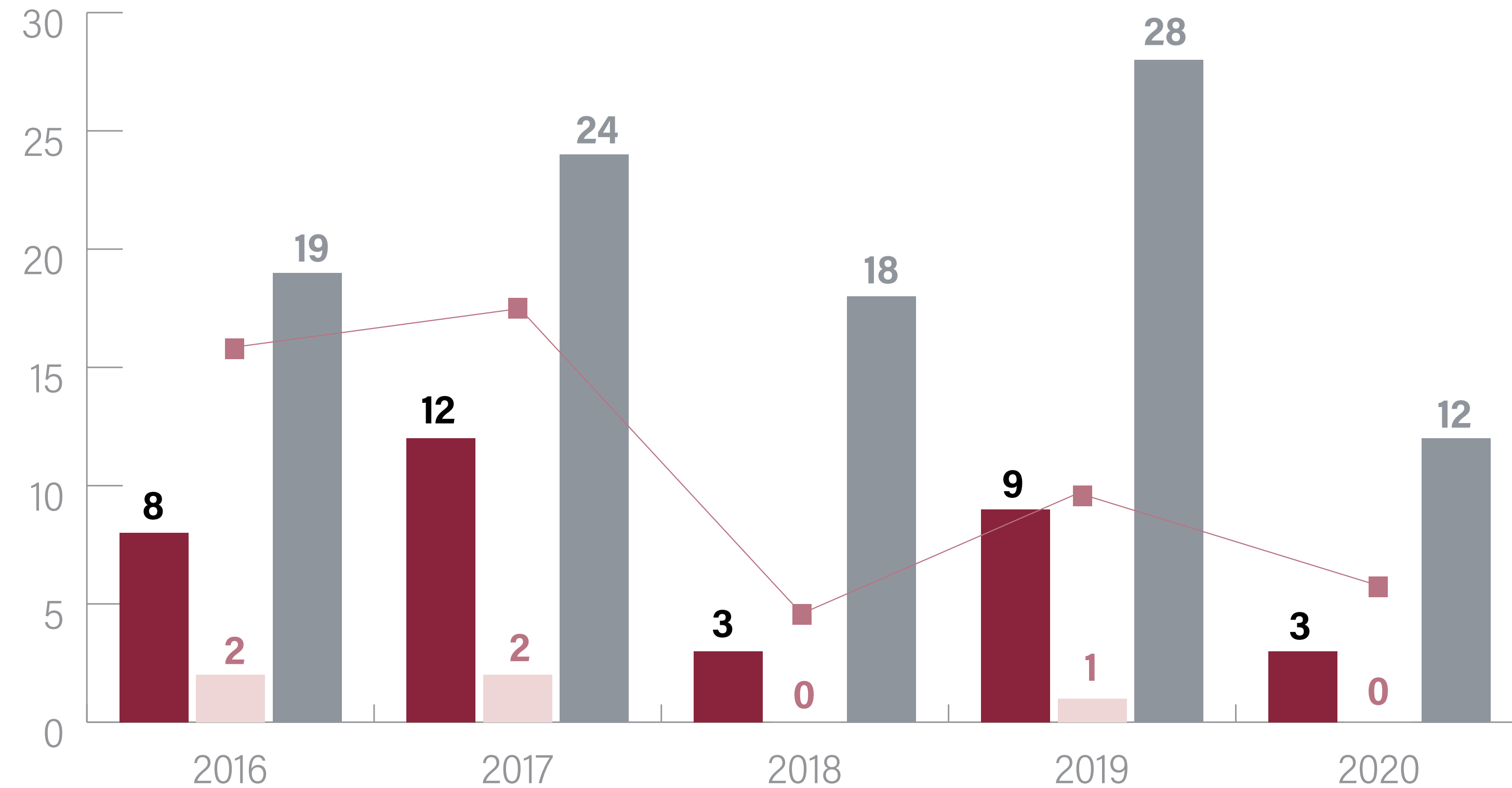


Terapie zarejestrowane od 2013 przez FDA jako przełomowe – stan refundacji w Polsce

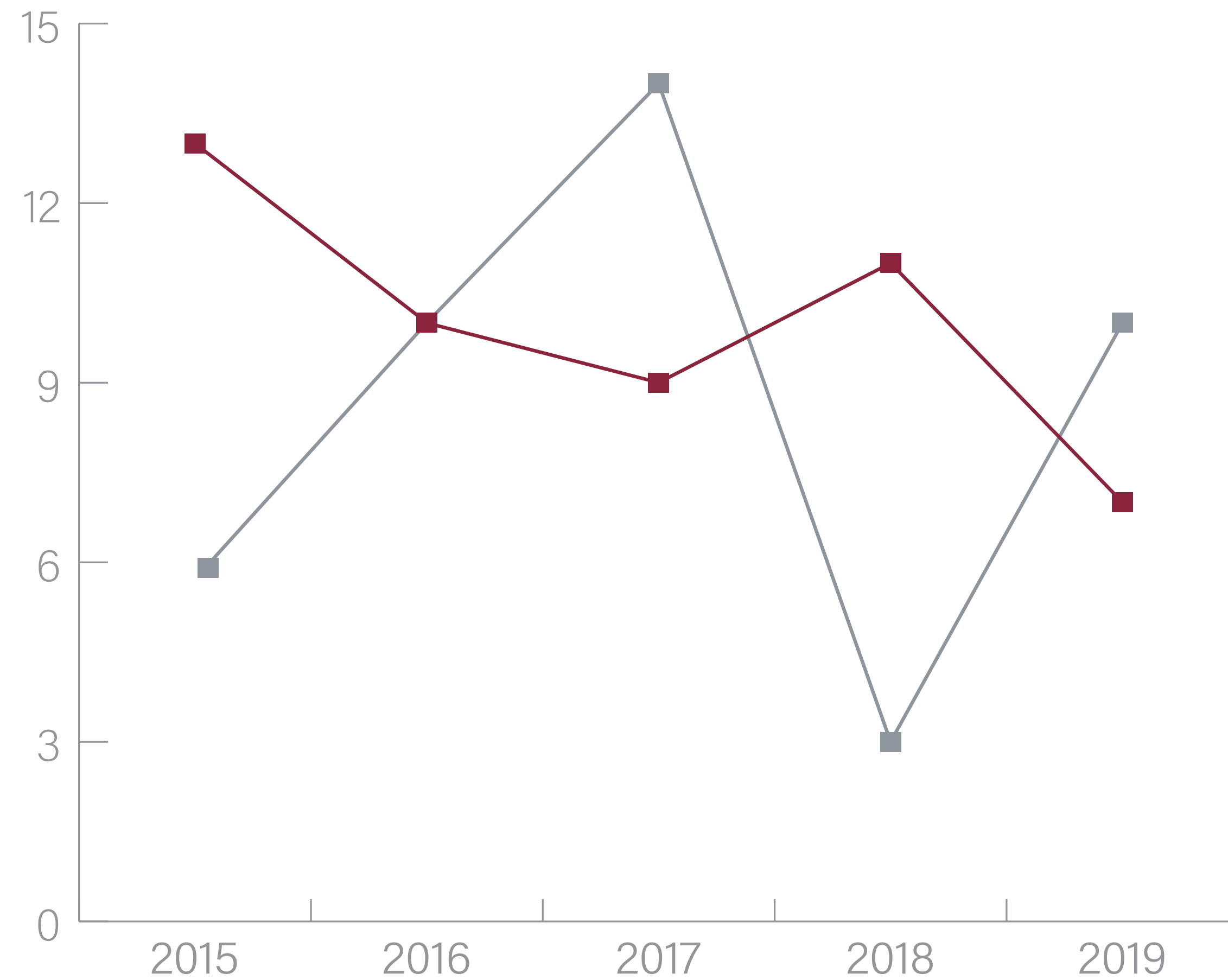
Refundacja nowych terapii

Dr n.med. Magdalena Władysiuk, Krzysztof Jakubiak

Liczba nowych molekuł
w latach 2016–2020



- nowe molekuły "onkologiczne" (finansowane w ramach onkologicznych PL)
- nowe molekuły "onkologiczne" (finansowane w ramach katalogu chemioterapii)
- łączna liczba nowych molekuł ("onkologiczne" i "nieonkologiczne", wszystkie listy)
- udział nowych molekuł stosowanych w onkologii (PL+ kat. chem.) w łącznej liczbie wszystkich nowych molekuł

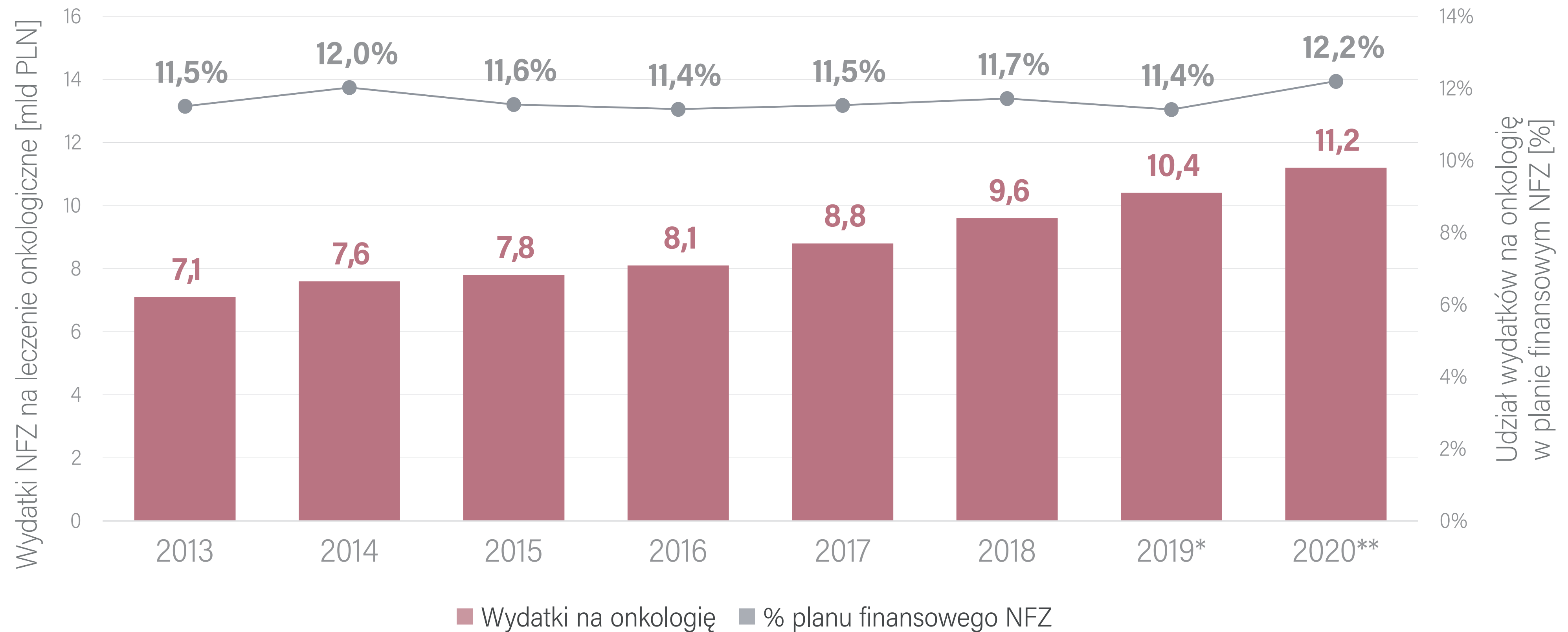


Porównanie liczby nowych rejestracji EMA i refundacji nowych cząsteczek

- rejestracje EMA nowych leków onkologicznych
- refundacje nowych cząsteczek w leczeniu nowotworów (PL i chemioterapia)

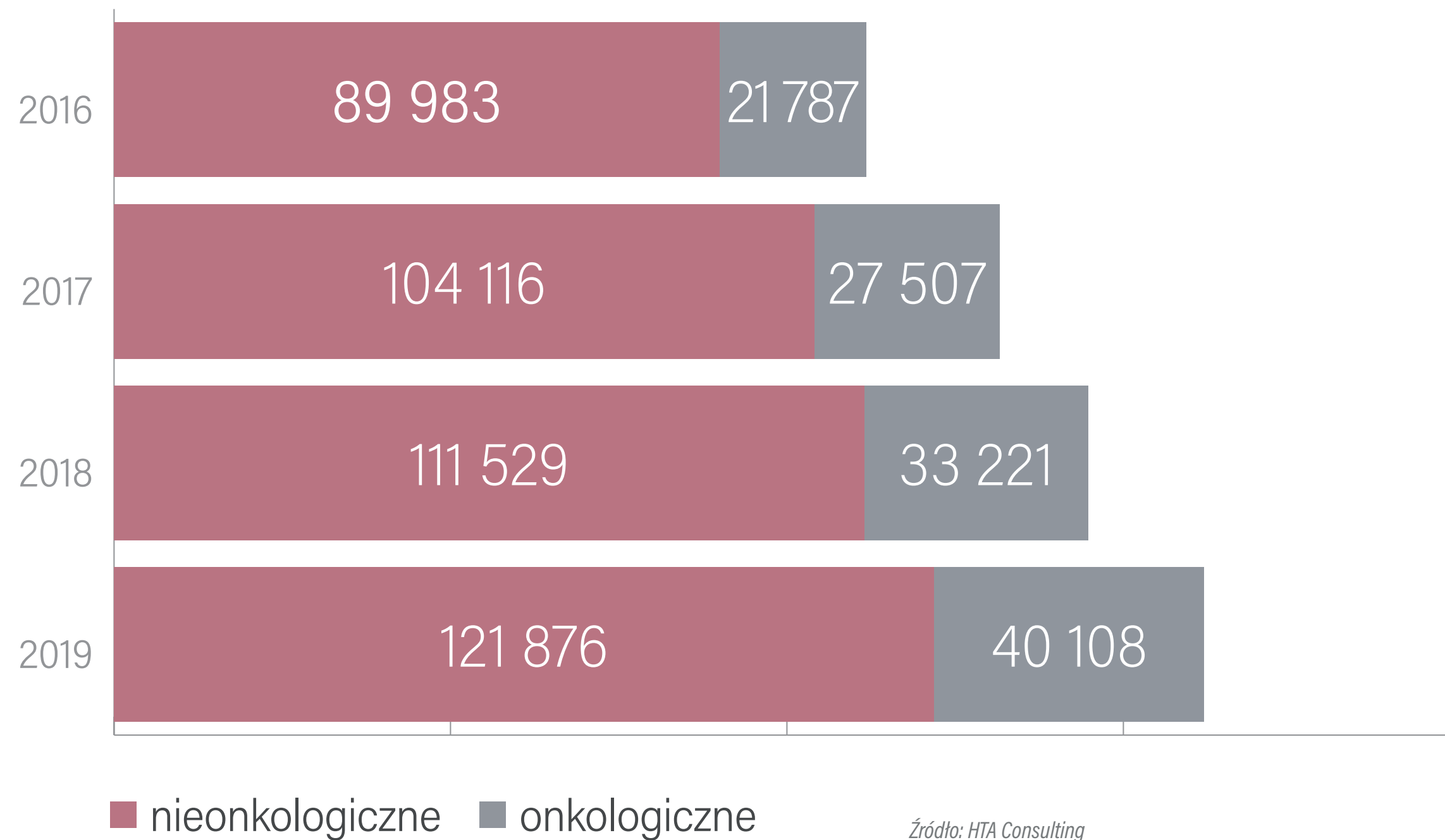
Źródło: HTA Consulting

Wydatki na onkologię a plan finansowy NFZ, 2013–2020



Źródło: Opracowanie NFZ p.t.: „Wydatki na onkologię 2013-2018”, [22]. Plany finansowe NFZ za lata 2013–2020, stan na 29 marca 2020, [23]. Wydatki na onkologię w latach 2019–2020 są prognozą NFZ. Plan finansowy NFZ na 2020 nie jest ostateczny.

Liczba pacjentów leczonych w ramach PL w latach 2016–2019



Źródło: HTA Consulting

Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych w latach 2016–2019

Substancja	2019
Trastuzumabum	7 699
Rituximabum	2 770
Bevacizumabum	2 345
Lenalidomidum	2 110
Nivolumabum	1 921
Cetuximabum	1 532
Abirateroni acetat	1 423
Pertuzumabum	1 413
Sunitinibum	1 392
Pembrolizumabum	1 284

Najwyższe oceny w skali oceniającej terapię prowadzące do wyleczenia, czyli ocenę A

– przydzielono dotychczas 8 cząsteczkom i 4 lekom złożonym:

- trastuzumab
- ipilimumab
- **dinutuximab**
- gemcitabine
- **neratinib**
- dabrafenib
- pembrolizumab
- nivolumab
- mFOLFIRINOX
- FLOT (docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, leucovorin)
- epiribicin+5FU+cisplatin
- 5FU+cisplatin

Ocenę B przydzielono tylko raz – dotyczyła ona pertuzumabu.

W ocenie terapii przedłużających życie najwyższe oceny - czyli 5 – przydzielono czterem cząsteczkom:

- (4 razy) – nivolumab
- (4 razy) – pembrolizumab
- (1 raz) – atezolizumab
- (1 raz) – radium-223 dichloride

***leki nie refundowane w Polsce**

Przyznano 63 oceny na poziomie 4,

przy czym niektóre leki otrzymały ją wielokrotnie.

Były to:

- (5 razy) – nivolumab
- (4 razy) – pembrolizumab
- (3 razy) – ipilimumab, olaparib, trametinib
- (2 razy) – abiraterone, afatinib, alectinib, ceritinib, **cetuximab**, crizotinib, enzalutamide, erlotinib, lenvatinib, osimertinib, pemetrexed, vemurafenib, ribociclib
- (1 raz) – **abemaciclib**, axitinib, bevacizumab, **binimetinib**, cobimetinib, dabrafenib, **durvalumab**, gefitinib, palbociclib, panitumumab, pazopanib, pertuzumab, **regorafenib**, sunitinib, **talazoparib**, trastuzumab, **T-DM1**, **177Lu-Dotatate**, vemurafenib.

Rekomendacje

1. Nowe terapie onkologiczne są kluczowe dla poprawy wskaźników śmiertelności, przy czym **istotne jest tempo ich wprowadzania**. Skrócenie czasu od pierwszej rejestracji do refundacji powinno być priorytetem.
2. Rosnąca liczba nowych terapii wymusza **weryfikowanie wartości dodanej**, którą przynoszą pacjentom, przy podejmowaniu decyzji o ich finansowaniu przez płatnika publicznego. Konieczne jest stosowanie algorytmów oceny, uzupełnionych jednocześnie o analizę najnowszych danych klinicznych dotyczących skuteczności terapii, co pozwoli także skrócić czas podejmowania decyzji.
3. Przy wyborze priorytetowych terapii trzeba uwzględnić także **nierównomierny rozwój technologii dotyczących poszczególnych typów nowotworów**, tak aby wyrównać szanse różnych grup pacjentów.

Kryteria refundacji

1. Istotność obszaru terapeutycznego, wyrażana danymi epidemiologicznymi.
2. Poziom zaspokojenia potrzeb pacjentów.
3. Rokowania pacjentów na podstawie analizy przeżyć.
4. Ocena leku w algorytmie ESMO (możliwe jedynie w terapiach guzów litych).
5. Ocena FDA w postaci określenia terapii jako „przełomowej” lub „pierwszej w swojej klasie”.
6. Innowacyjność technologiczna.
7. Data rejestracji w EMA.

Lista priorytetów

Propozycja listy priorytetów, wypracowana w czasie pracy nad raportem
– lista 10 propozycji do uznania za priorytet w hematologii
oraz 20 propozycji w guzach litych.

DYSKUSJA