



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Opdivo (niwolumab)**  
**we wskazaniu:**  
**rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium**  
**uogólnienia (ICD-10: C19)**  
**z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.68.2020

Data ukończenia: 24.06.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** ((Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BICR</b>	zaślepiąca niezależna ocena centralna (ang. blinded independent central review)
<b>CRC</b>	rak jelita grubego (ang. colorectal cancer)
<b>ChT</b>	chemioterapia
<b>dMMR</b>	deficyt mechanizmu MMR
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MMR</b>	mechanizm naprawy niesparowanych zasad DNA (ang. mismatch repair)
<b>MSI</b>	niestabilność mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability)
<b>MSI-H</b>	wysoka niestabilność mikrosatelitarna
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>pMMR</b>	Sprawny mechanizm MMR (ang. MMR-proficient)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	8
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>10</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Dodatkowe informacje.....	14
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>16</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>19</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>22</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	22

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.06.2020, znak PLD.4530.150.2020.AK (data wpływu do Agencji 05.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, 4 ml we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: obecność mutacji KRAS oraz niestabilność mikrosatelitarna, dodatkowo pacjent otrzymał dotychczas leczenie radioterapią paliatywną, schematem FOLFIRI oraz lekiem Lonsurf.

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach RDTL. Zgodnie z podanymi dodatkowymi uwagami wnioskowana terapia dotyczyła leczenia pacjenta z rakiem jelita grubego z przerzutami do wątroby, który przeszedł hemikolektomię oraz, u którego potwierdzono mutacje w genie KRAS i niestabilność mikrosatelitarną. Ponadto wcześniejsze leczenie obejmowało: schemat FOLFIRI, Schemat FOLFOX+bewacyzumab, kepecytabina+mitomycyna, oraz triflurydyna+typiracyl. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

## Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, między innymi w genach odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA (m.in. mechanizmu naprawy tzw. mismatch repair genes, MMR). Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI).

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób przed 40. rż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opinii eksperta klinicznego, dr n. med. Barbary Radeckiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej skutkiem następstw ocenianego wskazania jest przedwczesny zgon.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Na podstawie oceny badacza, wśród 74 pacjentów MSI-H/dMMR CRC obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 31,1% (95% CI: 20,8 - 42,9), odpowiedzi całkowitej nie odnotowano u żadnego pacjenta, a odpowiedź częściową osiągnięto u 23 (31%) pacjentów. Według wyników BICR (zaślepiena niezależna ocena centralna) u dwóch pacjentów (3%) osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 22 pacjentów (30%) odpowiedź częściową, ORR wyniósł 32% (95% CI: 22 - 44). Wskaźnik zgodności w ocenach odpowiedzi badacza i BICR wyniósł 87,8%.

Wśród 53 pacjentów, u których centralnie potwierdzono występowanie MSI-H, w ocenie badacza żaden pacjent nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, a odpowiedź częściowa wystąpiła u 19 (36%) pacjentów. Natomiast w analizie BICR u jednego pacjenta odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 18 (34%) pacjentów uzyskano odpowiedź częściową. ORR wyniósł 36% (95% CI: 23 - 50), zarówno w ocenie badacza jak i analizy BICR.

Wśród 74 pacjentów z rozpoznaniem lokalnie MSI-H/dMMR CRC mediana PFS wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI: 4,3 - nie osiągnięto), i po 12 miesiącach leczenia PFS = 50% (95% CI: 38 - 61). Przeżycie całkowite (OS) w 12 miesięcznej obserwacji uzyskało 73% pacjentów (95% CI: 62 - 82), mediany czasu całkowitego przeżycia nie osiągnięto.

Zdarzenia niepożądane (AEs), które wystąpiły z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano u 73 (99%) pacjentów w badaniu. U 29 (39%) pacjentów wystąpiły AEs stopnia 1-2, u 30 (41%) stopnia 3, u 10 (14%) stopnia 4 oraz 4 (5%) pacjentów zmarło z powodu AEs niezwiązanych z leczeniem (nagła śmierć, zaburzenia sercowe, oraz dwie z powodu progresji choroby).

U 52 (70%) pacjentów odnotowano AEs związane z lekiem. Najczęstszymi (u  $\geq 10\%$  pacjentów) AEs związanymi z lekiem były: zmęczenie (22%), biegunka (20%), świąd (14%), wysypka (11%), mdłości (10%), niedoczynność tarczycy (10%). Związane z lekiem AEs stopnia 3-4 wystąpiły u 15 (20,3%) pacjentów, jedynymi, które wystąpiły u przynajmniej dwóch pacjentów były wzrost poziomów amylazy oraz lipazy. Poważne AEs związane z leczeniem wystąpiły u 9 (12%) pacjentów, wszystkie w stopniu 3-4. Nie raportowano zgonu z powodu toksyczności związanej z badanym lekiem.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, dr n. med. Barbara Radecka, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej, ankietowana przez Agencję przekazała następujące informacje dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania: „Brak informacji dotyczących stanu klinicznego chorego uniemożliwia prognozowanie skuteczności. Wydaje się, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a zapobieganie przedwczesnemu zgonowi. Przebieg obserwacji chorych leczonych immunoterapią może wskazywać, że istnieje grupa chorych uzyskujących długotrwałe przeżycie.”

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Polskie wytyczne PTOK 2015 nie wymieniają niwolumabu w leczeniu nowotworów jelita grubego, nie wymieniają też leku Lonsurf (triflurydyna+typiracyl) który wg informacji podanych przez MZ zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia pacjenta. Wytyczne ESMO wskazują, że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (do inhibitorów punktów kontrolnych należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab; wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu). Dokument NCCN 2020 zaleca użycie pembrolizumabu lub niwolumabu ( $\pm$  ipilimumabu) w CRC z MSI.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: pembrolizumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Jednocześnie ekspert zaznacza, że wymienione terapie nie są w Polsce objęte refundacją.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologia alternatywną będzie pembrolizumab w monoterapii.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3. miesięcy terapii wynosi: ██████████ zł (brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ, tj. 112 699,44 zł (brutto).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda). Koszt 3 miesięcy terapii tym lekiem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml (fiolka à 4 ml), wynosi:

- przy dawkowaniu po 200 mg co 3 tygodnie – 168 995,30 zł brutto;
- przy dawkowaniu po 400 mg co 6 tygodni – 202 794,36zł brutto.

Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z Obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r, oraz informację o dawkowaniu z NCCN 2020.

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 13 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie: ██████████ zł brutto wg informacji z wniosku dołączonego do zlecenia, lub 1 465 092,72 zł brutto wg ceny z Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, czy liczby pacjentów.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.06.2020, znak PLD.4530.150.2020.AK (data wpływu do Agencji 05.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 10 mg/ml, 4 ml we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: obecność mutacji KRAS oraz niestabilność mikrosatelitarna, dodatkowo pacjent otrzymał dotychczas leczenie radioterapią paliatywną, schematem FOLFIRI oraz lekiem Lonsurf.

W 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach RDTL. Zgodnie z podanymi dodatkowymi uwagami wnioskowana terapia dotyczyła leczenia pacjenta z rakiem jelita grubego z przerzutami do wątroby, który przeszedł hemikolektomię oraz, u którego potwierdzono mutacje w genie KRAS i niestabilność mikrosatelitarną. Ponadto wcześniejsze leczenie obejmowało: schemat FOLFIRI, Schemat FOLFOX+bewacyzumab, kepecytabina+mitomycyna, oraz triflurydyna+typiracyl. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne.

[Źródło: OT.422.7.2020, ORP 31/2020, OPA 15/2020].

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

CD10: C19 – Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego  
Okrężnica z odbytnicą; zgięcie krzyżowe (okrężnicy esowatej)

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-jelita-grubego-2/> (dostęp: 15.06.2020)  
[https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi\\_56a8f5a554a18.pdf](https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf) (dostęp: 15.06.2020)

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+, związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, hMLH1, PMS1 (tzw. mismatch repair genes, MMR), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI).

[Źródło: PTOK 2015]

#### Epidemiologia

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2015 r. w Polsce zachorowało łącznie 18 127 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka okrężnicy wynosiły 17,7/100 000/rok dla mężczyzn i 11,55/100 000/rok dla kobiet, a na raka odbytnicy 11,28/100 000/rok dla mężczyzn i 5,25/100 000/rok dla kobiet).

Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób przed 40. rż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

[Źródło: OT.422.7.2020]

#### Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

[Źródło: OT.422.7.2020]

U chorych przed 50. rokiem życia oraz z II stopniem zaawansowania można rozważyć badanie niestabilności mikrosatelitarnej lub mutacji genów mutatorowych, ale nie jest to element standardowej praktyki klinicznej. Wydaje się, że obecność tych zmian u chorych nieleczonych uzupełniająco jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

[Źródło: PTOK 2015]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	-
Niezdolność do pracy	-
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	-
Obniżenie jakości życia	-

W opinii dr n. med. Barbary Radeckiej, eksperta klinicznego, ze względu na brak informacji dot. stanu klinicznego chorego który uniemożliwia prognozowanie skuteczności „wydaje się, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a zapobieganie przedwczesnemu zgonowi”.

## 2.3. Oceniana technologia

**Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Opdivo]**

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10 mg/ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy:</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego</p>



	raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. <u>Rak urotelialny:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	240 mg co 2 tygodnie
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące – 7 podań

Wnioskowane wskazanie, tj. rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej jest wskazaniem off-label.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Opdivo został zarejestrowany przez FDA we wnioskowanym wskazaniu, tj. w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem, w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci (powyżej 12 r.ż.) przerzutowym CRC (mCRC) z obecnością MSI-H (wysoka niestabilność mikrosatelitarna) lub dMMR (deficytem mechanizmu naprawczego MMR), u których wystąpiła progresja po leczeniu z fluoropirymidyną, oksaliplatyną i irynotekaniem.

[Źródło: FDA 2020]

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących raka zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Nowotwór jelita grubego w stadium przerzutowym i obecnością niestabilności mikrosatelitarnej (MSI)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Niwolumab w monoterapii, w kolejnej linii leczenia	Niwolumab w skojarzeniu, niwolumab w pierwszej linii leczenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny ze wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Istotne klinicznie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	Niezgodny ze wskazanym w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania w których wyniki opublikowano jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono nierandomizowane badanie otwarte II fazy CheckMate 142 (*Overman 2017*), na podstawie którego FDA zarejestrowało Opdivo w leczeniu pacjentów z MSI-H/dMMR mCRC (źródło: *FDA 2020*).

**Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>CheckMate 142 (Overman 2017)</b> Źródło finansowania: Bristol-Myers Squibb	- wieloosrodkowe, jednoramienne, badanie otwarte II fazy, - typ hipotezy: nie dotyczy - okres obserwacji – mediana czasu obserwacji 12 miesięcy - interwencja - 3 mg/kg niwolumabu dożylnie co 2 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>stopień sprawności <math>\leq</math> 1 w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group);</li> <li>histologicznie potwierdzony przerzutowy / nawrotowy CRC z rozpoznaniem MSI-H (wysoka niestabilność mikrosatelitarna ang. microsatellite instability-high) lub dMMR (deficytem mechanizmu naprawczego niesparowanych zasad DNA, ang. mismatch repair deficient);</li> <li>progresja (lub brak tolerancji) na wcześniejsze leczenie chemoterapią opartą o fluoropirymidynę i oksaliplatynę lub irynotekan</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych;</li> <li>jakiegokolwiek poważne lub niekontrolowane zaburzenie medyczne, które mogło spowodować</li> </ul>	<u>Pierwszorządowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR (obiektywny wskaźnik odpowiedzi) z zastosowaniem kryteriów RECIST;</li> <li>czas trwania odpowiedzi (DOR ang. duration of response, czas od pierwszej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu);</li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaślepiena niezależna ocena centralna (BICR; ang. blinded independent central review) w zakresie ORR</li> <li>Bezpieczeństwo i tolerancja niwolumabu w monoterapii</li> <li>PFS (przeżycie bez</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>zwiększone ryzyko związane z zakończeniem udziału w badaniu lub brakiem możliwości podawani badanemu leku, lub utrudniające interpretację wyniku;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inny aktywny nowotwór w ciągu ostatnich 3 lat;</li> <li>• czynna, rozpoznana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (z wyjątkiem bielactwa nabytego, cukrzycy typu 1, resztkowej niedoczynności tarczycy z powodu stanu autoimmunologicznego wymagającego jedynie podawania hormonów, łuszczyca niewymagającej leczenia lub postaci, w której nie przewiduje się nawrotu bez narażenia na czynnik zewnętrzny);</li> <li>• konieczność stosowania immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych na 2 tygodnie przed podaniem niwolumabu;</li> <li>• poprzednie leczenie inną terapią ukierunkowaną na komórki T lub punkty kontrolne szlaków immunologicznych;</li> <li>• ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>• potwierdzona obecność HIV lub potwierdzony AIDS</li> <li>• radioterapii ukończona &lt; 2 tygodnie przed podaniem niwolumabu</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 74 z rozpoznaniem MSI-H w lokalnej kwalifikacji do badania klinicznego (w badaniu analizowano dodatkowo subpopulację 53 pacjentów z potwierdzoną centralnie MSI-H)</p>	<p>progresji choroby; ang. progression-free survival)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (czas przeżycia całkowitego; ang. overall survival, definiowany jako czas od pierwszej dawki do zgonu)</li> <li>• Kontrola choroby <math>\geq</math> 12 tygodni (wskaźnik kontroli choroby: całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby)</li> <li>• związek między biomarkerami innymi niż dMMR / MSI-H, skutecznością i wynikami zgłaszanymi przez pacjentów.</li> </ul>
<p>Skróty: BICR – zaślepiena niezależna ocena centralna (ang. blinded independent central review); dMMR – deficyt mechanizmu naprawy DNA typu MMR; DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); MSI-H – wysoka niestabilność m krosatelitarna; ORR – obiektywny wskaźnik odpowiedzi; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS - przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)</p>			

#### Ograniczenia:

- publikacja *Overman 2017* opisuje badanie jednoramienne CheckMate 142;
- w badaniu CheckMate 142 nie opisano jaki odsetek chorych w badaniu miało CRC zlokalizowany w zgięciu esiczo-odbytniczym;
- nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Do badania *CheckMate 142* włączono 74 pacjentów CRC, z rozpoznaną MSI-H/dMMR w lokalnej kwalifikacji do badania. Spośród nich, u 53 pacjentów potwierdzono występowanie MSI-H w badaniu centralnym (wyniki poddano analizie w obu populacjach). Większość pacjentów była w wieku poniżej 65 r.ż. (57 pacjentów, 77%), a 40 (54%) pacjentów było poddanych wcześniej  $\geq$ 3 systemowym terapiom (27 pacjentów przechodziło wcześniej radioterapię). U 26 (35%) pacjentów zidentyfikowano mutację KRAS.

Na podstawie oceny badacza, wśród 74 pacjentów MSI-H/dMMR CRC obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 31,1% (95% CI: 20,8 - 42,9), odpowiedzi całkowitej nie odnotowano u żadnego pacjenta, a odpowiedź częściową osiągnięto u 23 (31%) pacjentów. Według wyników BICR (zaślepiena niezależna ocena centralna) u dwóch pacjentów (3%) osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 22 pacjentów (30%) odpowiedź częściową, ORR wyniósł 32% (95% CI: 22 - 44). Wskaźnik zgodności w ocenach odpowiedzi badacza i BICR wyniósł 87,8%.

Wśród 53 pacjentów, u których centralnie potwierdzono występowanie MSI-H, w ocenie badacza żaden pacjent nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, a odpowiedź częściowa wystąpiła u 19 (36%) pacjentów. Natomiast w analizie BICR u jednego pacjenta odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 18 (34%) pacjentów uzyskano odpowiedź częściową. ORR wyniósł 36% (95% CI: 23 - 50), zarówno w ocenie badacza jak i analizy BICR.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

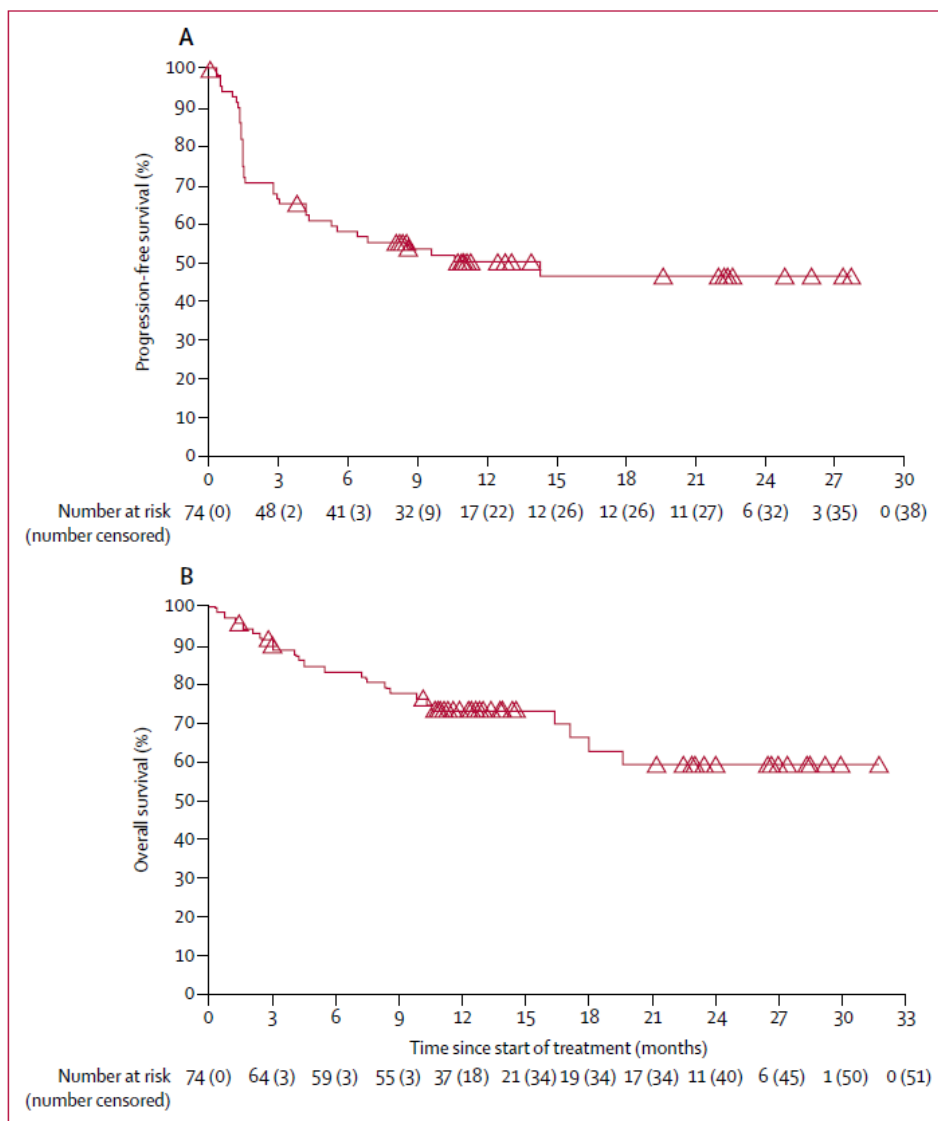
Tabela 5. Odpowiedź na leczenie w badaniu CheckMate 142 (Overman 2017)

Odpowiedź na leczenie, n (%)	dMMR/MSI-H rozpoznane lokalnie, N=74		dMMR/MSI-H potwierdzone centralnie, N=53	
	Ocena badacza	BICR	Ocena badacza	BICR
ORR [95% CI]	23 (31,1%) [20,8 - 42,9]	24 (32%) [22 - 44]	19 (36%) [23 - 50]	19 (36%) [23 - 50]
Odpowiedź całkowita	0	2 (3%)	0	1 (2%)
Odpowiedź częściowa	23 (31%)	22 (30%)	19 (36%)	18 (34%)
Choroba stabilna	28 (38%)	25 (34%)	20 (37%)	19 (36%)
Progresja choroby	19 (26%)	21 (28%)	11 (21%)	12 (23%)
Kontrola choroby $\geq 12$ tygodni [95% CI]	51 (69%) [57 - 79]	47 (64%) [52 - 74]	39 (74%) [60 - 85]	37 (70%) [56 - 82]

Skróty: BICR – zaślepiena niezależna ocena centralna (ang. blinded independent central review); dMMR – deficyt mechanizmu naprawy DNA typu MMR; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna; ORR – obiektywny wskaźnik odpowiedzi

Dodatkowo, spośród 26 pacjentów ze stwierdzoną mutacją KRAS, u 7 (27%) odnotowano ORR, oraz u 16 (62%) pacjentów kontrolę choroby  $\geq 12$  tygodni.

Wśród 74 pacjentów z rozpoznaniem lokalnie MSI-H/dMMR CRC mediana PFS wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI: 4,3 - nie osiągnięto), i po 12 miesiącach leczenia PFS = 50% (95% CI: 38 - 61). Przeżycie całkowite (OS) w 12 miesięcznej obserwacji uzyskało 73% pacjentów (95% CI: 62 - 82), mediana czasu całkowitego przeżycia nie osiągnięto. Poniżej przedstawiono wykresy z publikacji Overman 2017.



Rysunek 1. Przeżycie bez progresji (A) oraz całkowite przeżycie (B) u pacjentów z MSI-H/dMMR mCRC w badaniu CheckMate 142 (Overman 2017)

W badaniu wśród ocenianych punktów eksploracyjnych, oceniano jakość życia. Na podstawie formularza EQ-5D zaobserwowano redukcję >10% problemów zdrowotnych w 13 tygodniu leczenia we wszystkich aspektach badanych w skali (mobilność, samoopieka, wykonywanie zwykłych czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja). Średnia w skali EQ-5D-VAS (ang. EQ-5D visual analogue scale; skala punktów 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia) na początku badania wynosiła 55,1 punktów (SD 33,7), a u pacjentów którzy kontynuowali badanie przez 19 tygodni osiągnięto średni wynik od 68,0 do 87,7 punktów w skali VAS.

### Bezpieczeństwo

W momencie zakończenia badania 36 (49%) pacjentów nadal było leczonych. Leczenie przerwano u 38 (51%) pacjentów, przyczynami były: progresja choroby u 27 (36%) pacjentów, wystąpienie toksyczności związanej z leczeniem u 6 (8%) pacjentów, u pojedynczych (po 1%) pacjentów przyczyną były zdarzenia niepożądane (AEs) niezwiązane z badanym lekiem, maksymalny efekt kliniczny, decyzja pacjenta, wycofanie zgody oraz inna przyczyna.

AEs z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano u 73 (99%) pacjentów w badaniu. U 29 (39%) pacjentów wystąpiły AEs stopnia 1-2, u 30 (41%) stopnia 3, u 10 (14%) stopnia 4 oraz 4 (5%) pacjentów zmarło z powodu AEs niezwiązanych z leczeniem (nagła śmierć, zaburzenia sercowe, oraz dwie z powodu progresji choroby).

U 52 (70%) pacjentów odnotowano AEs związane z lekiem. Najczęstszymi (u ≥10% pacjentów) AEs związanymi z lekiem były: zmęczenie (22%), biegunka (20%), świąd (14%), wysypka (11%), mdłości (10%), niedoczynność tarczycy (10%). Związane z lekiem AEs stopnia 3-4 wystąpiły u 15 (20,3%) pacjentów, jedynymi które wystąpiły u przynajmniej dwóch pacjentów były wzrost poziomów amylazy oraz lipazy. Poważne AEs związane z leczeniem wystąpiły u 9 (12%) pacjentów, wszystkie w stopniu 3-4. Nie raportowano zgonu z powodu toksyczności związanej z badanym lekiem.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u pacjentów w badaniu.

**Tabela 6. AEs związane z leczeniem w badaniu CheckMate 142 (Overman 2017)**

Zdarzenie niepożądane	Stopnia 1-2	Stopnia 3	Stopnia 4
Jakiegokolwiek zdarzenie	36 (49%)	13 (18%)	2 (3%)
Zmęczenie	16 (22%)	1 (1%)	0
Biegunkę	15 (20%)	1 (1%)	0
Świąd	10 (14%)	0	0
Wysypka	8 (11%)	0	0
Nudności	7 (10%)	0	0
Niedoczynność tarczycy	7 (10%)	0	0
Astenia	5 (7%)	0	0
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginiowej	5 (7%)	0	0
Ból stawów	4 (5%)	0	0
Gorączka	4 (5%)	0	0
Sucha skóra	4 (5%)	0	0
Wysypka plamisto – grudkowa	4 (5%)	1 (1%)	0
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	3 (4%)	1 (1%)	0
Wzrost lipazy	3 (4%)	4 (5%)	2 (3%)
Wzrost amylazy	2 (3%)	2 (3%)	0
Zapalenie jamy ustnej	2 (3%)	1 (1%)	0
Ból brzucha	1 (1%)	1 (1%)	0
Zwiększone stężenie kreatyniny	1 (1%)	1 (1%)	0
Zmniejszona liczba limfocytów	1 (1%)	1 (1%)	0
Zapalenie jelita grubego	0	1 (1%)	0
Ostre uszkodzenie nerek	0	1 (1%)	0
Niewydolność nadnerczy	0	1 (1%)	0
Zapalenie przełyku	0	1 (1%)	0
Zwiększone stężenie GGTP (Gamma-glutamylotranspeptydazy)	0	1 (1%)	0
Nieżyt żołądka	0	1 (1%)	0
Ból	0	1 (1%)	0

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Dr n. med. Barbara Radecka, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej, ankietowana przez Agencję przekazał/a następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej:

„Skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii u chorych na raka jelita grubego z niestabilności mikrosatelitarną oceniona w badaniu CheckMate (Overman 2017). Wg mojej wiedzy obecnie brak badań III fazy, w których porównywano by bezpośrednio wnioskowaną technologię z komparatorem. Cytowane badanie jest badaniem jednoramiennym, które ma niższy poziom dowodowości niż badania z grupą kontrolną. Badanie to, podobnie jak szereg innych badań klinicznych oceniających systemowe leczenie chorych z zaawansowaną chorobą prowadzono w grupie chorych na raka jelita grubego ogółem (ICD10: C18, C19 i C20), bez podziału na lokalizacje. Wyniki badania odnoszą się zatem do wszystkich 3 jednostek chorobowych. Nie podano w publikacji, jaki był odsetek chorych z lokalizacją pierwotnego guza w zgięciu esiczo-odbytniczym (C19). W badaniu CheckMate 142 2-letnie przeżycie ogólne było udziałem ok 60% chorych.

Wnioskowana technologia lekowa wydaje się wartościowa. Brak badań III fazy porównujących stosowanie niwolumabu do leczenia objawowego uniemożliwia bardziej wiarygodne wnioskowanie.”

### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 10\%$ ) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo należą: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy.

### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań innych niż opisane w ChPL Opdivo.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, dr n. med. Barbara Radecka, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej, ankietowana przez Agencję przekazał/a następujące informacje dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania: „Brak informacji dotyczących stanu klinicznego chorego uniemożliwia prognozowanie skuteczności. Wydaje się, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a zapobieganie przedwczesnemu zgonowi. Przebieg obserwacji chorych leczonych immunoterapią może wskazywać, że istnieje grupa chorych uzyskujących długotrwałe przeżycie.”

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 10.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- światowe:
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>

Jak zaznaczył ekspert kliniczny prof. Piotr Potemski „Zasady leczenia systemowego w uogólnionym raku okrężnicy, esicy i odbytnicy są takie same i rozpoznania C18-C20 traktowane są łącznie. W szczególności dotyczy to immunoterapii u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną”. Podobnie wyraziła się swojej opinii dr. n. med. Barbara Radecka, „rak zgięcia esiczo-odbytniczego, mimo wyszczególnienia w klasyfikacji ICD10 (ICD10: C19) w praktyce nie jest traktowany jak odrębna jednostka chorobowa, [...] jest w praktyce traktowany jak rak okrężnicy (ICD10: C18)”. Na podstawie tych opinii wyszukiwano i opisano wytyczne postępowania w nowotworach jelita grubego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
NCCN 2020 (USA)	<p>Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną lub deficytem mechanizmu naprawczego MMR leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekanem, fluoropirymidyną, zalecają stosowanie pembrolizumabu lub <b>niwolumabu</b> w monoterapii, albo skojarzeniu z ipilimumabem (kategoria 2A).</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> <i>nie wskazano</i>  <b>Metodyka:</b> konsensus ekspertów, przegląd literatury  <b>Siła dowodów:</b>            Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p>																								
ESMO 2016 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka jelita grubego</b></p> <p>Testowanie obecności MSI ma mocną wartość predykcyjną do zastosowania <b>inhibitorami punktów kontrolnych</b> (ang. check-point inhibitors)* w leczenia pacjentów z przerzutowym CRC (II, B). (wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu)</p> <p>Na podstawie tabeli 7 z wytycznych ESMO 2016</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cel leczenia</th> <th>Cytoredukcja</th> <th>Kontrola choroby (progresji)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Profil molekularny</td> <td colspan="2">Mutacje RAS</td> </tr> <tr> <td>I – linia</td> <td>Preferowany wybór Drugi wybór Trzeci wybór</td> <td>ChT+ bewacyzumab FOLFOXIRI + bewacyzumab FOLFOXIRI</td> <td>ChT+ bewacyzumab</td> </tr> <tr> <td>Podtrzymanie</td> <td>Preferowany wybór Drugi wybór</td> <td>FP + bevacizumab Przerwa</td> <td>FP + bevacizumab Przerwa</td> </tr> <tr> <td>II – linia</td> <td>Preferowany wybór Drugi wybór</td> <td>ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab</td> <td>ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab</td> </tr> <tr> <td>III - linia</td> <td>Preferowany wybór</td> <td>Regorafen b lub triflurydyna/tipiracyl</td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl</td> </tr> </tbody> </table>	Cel leczenia		Cytoredukcja	Kontrola choroby (progresji)	Profil molekularny		Mutacje RAS		I – linia	Preferowany wybór Drugi wybór Trzeci wybór	ChT+ bewacyzumab FOLFOXIRI + bewacyzumab FOLFOXIRI	ChT+ bewacyzumab	Podtrzymanie	Preferowany wybór Drugi wybór	FP + bevacizumab Przerwa	FP + bevacizumab Przerwa	II – linia	Preferowany wybór Drugi wybór	ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	III - linia	Preferowany wybór	Regorafen b lub triflurydyna/tipiracyl	Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl
Cel leczenia		Cytoredukcja	Kontrola choroby (progresji)																						
Profil molekularny		Mutacje RAS																							
I – linia	Preferowany wybór Drugi wybór Trzeci wybór	ChT+ bewacyzumab FOLFOXIRI + bewacyzumab FOLFOXIRI	ChT+ bewacyzumab																						
Podtrzymanie	Preferowany wybór Drugi wybór	FP + bevacizumab Przerwa	FP + bevacizumab Przerwa																						
II – linia	Preferowany wybór Drugi wybór	ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab																						
III - linia	Preferowany wybór	Regorafen b lub triflurydyna/tipiracyl	Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl																						



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury  <b>Źródło finansowania:</b> ESMO, brak zewnętrznych źródeł finansowania (autorzy zgłaszali potencjalny konflikt interesów)  <b>Poziom dowodów:</b>            II – małe badania RCT lub duże badania RCT niższej jakości lub metaanalizy z badań RCT o niższej jakości  <b>Siła rekomendacji:</b>            B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności ocenianego postępowania, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane</p>
<p><b>PTOK 2015 (Polska)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego</b>            Klasyczna chemioterapia:            Istotnymi czynnikami branymi pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia są: możliwość wykonania radykalnej metastazektomii, dynamika choroby, obecność objawów klinicznych oraz preferencje chorego.  <b>Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego:</b>            - LVFU-2 – folinian wapnia + fluorouracyl;            - kapecytabina;            - FOLFOX-4 – oksaliplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl;            - FOLFOXIRI – irynotekan + oksaliplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl;            - FOLFIRI – fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan;            - CAPOX (XELOX) – kapecytabina + oksaliplatyna;            - monoterapia irynotekaniem;            - bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii);            - cetuksymab z FOLFIRI;            - panitumumab z FOLFOX-4;            - aflibercept z FOLFIRI (w drugiej linii);            - cetuksymab (trzecia linia);            - panitumumab (trzecia linia);            - regorafen b.  <b>Terapie ukierunkowane molekularnie</b>            - bewacyzumab (antagonista VEGF);            - cetuksymab, panitumumab (antagoniści EGFR);            - aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF);            - regorafen b (inhibitor wielokinzowy).            Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafen b nie ma czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS dla których terapia jest nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu). Aflibercept skojarzony ze schematem FOLFIRI wpływa nieznacznie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączonej chemioterapią (mediana – 13,5 wobec 12,1 miesiąca i znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 18%). Monoterapia regorafenbem u chorych wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi lekami wpływa, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana – 6,4 wobec 5,0 miesięcy i zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 23%). Leczenie regorafenibem wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych u znacznej części chorych.  <b>Radioterapia</b>            Napromienowanie uzupełniające operację u chorych na raka okrężnicy nie jest postępowaniem standardowym. Bardzo rzadko stosuje się napromienianie przedoperacyjne – wyłącznie u chorych z ryzykiem nieradykalnej operacji.  <u>Wytyczne nie wskazują leczenia w przypadku wystąpienia niestabilności mikrosatelitarnej</u>  <b>Metodyka:</b> nie wskazano  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Siła rekomendacji:</b> nie korzystano</p>
<p>ChT – chemioterapia; ESMO - European Society for Medical Oncology; FP – fluoropirymidyna; MMR – mechanizm naprawy niesparowanych zasad DNA (ang. Mismatch repair); MSI – niestabilność mikrosatelitarna; NCCN – The National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;            *do inhibitorów punktów kontrolnych należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab (NCCN 2020)</p>	

Polskie wytyczne PTOK 2015 nie wymieniają niwolumabu w leczeniu nowotworów jelita grubego, nie wymieniają też leku Lonsurf (triflurydyna+tipiracyl) który wg informacji podanych przez MZ zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia pacjenta. Wytyczne ESMO wskazują że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (do inhibitorów punktów kontrolnych należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab; wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu). Jednocześnie warto zauważyć że wyniki badania klinicznego z użyciem niwolumabu pochodzą z późniejszego czasu, niż data wydania ww. wytycznych. Dokument NCCN 2020 zaleca użycie pembrolizumabu lub niwolumabu (± ipilimumabu) w CRC z MSI.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: pembrolizumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Jednocześnie ekspert zaznacza, że wymienione terapie nie są w Polsce objęte refundacją.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologia alternatywną będzie pembrolizumab w monoterapii.

Pembrolizumab nie jest zarejestrowany przez EMA do stosowania w CRC, w związku z czym wnioskowane wskazanie jest off-label (natomiast, jest zarejestrowany przez FDA w tym wskazaniu).

Poniżej przedstawiono skuteczność technologii alternatywnej na podstawie wytycznych NCCN 2020 (dane oraz wyniki dotyczące grupy odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu wyróżniono podkreśleniem).

W badaniu II fazy oceniającym aktywność pembrolizumabu wzięło udział 11 pacjentów z dMMR CRC, 21 pacjentów ze sprawnym MMR (pMMR), oraz 9 pacjentów w dMMR w nowotworach innych niż CRC. Wszyscy pacjenci mieli progresywną przerzutową chorobę; pacjenci w ramieniu chorych z CRC mieli progresję po 2-4 wcześniejszych terapiach. Pierwszorzędowym punktem końcowym były ORR oraz 20-tygodniowy wskaźnik PFS. ORR w grupie dMMR CRC wyniósł 40% (95% CI: 12%-74%), w grupie pMMR 0% (95% CI: 0%-20%) oraz w grupie dMMR nowotworów innych niż CRC 71% (95% CI: 29%-96%). 20-tygodniowy wskaźnik PFS wyniósł 78% (95% CI: 40-97), 11% (95% CI: 1-35) oraz 67% (95% CI: 22-96) w tych grupach odpowiednio. Te wyniki wskazują, że MSI jest markerem predykcyjnym dla skuteczności pembrolizumabu w różnych typach nowotworów. Ponadto, mediana PFS oraz OS nie została osiągnięta w ramieniu dMMR CRC, a w grupie pMMR wyniosły 2,2 i 5,0 miesiąca odpowiednio (HR dla progresji choroby lub zgonu wyniósł 0,1;  $p < 0,001$ ).

[Źródło: NCCN 2020]

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Opdivo, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych we wskazaniach: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, płaskonabłonkowy rak narządów szyi i głowy, czerniak skóry lub błon śluzowych, oporna i nawrotowa postać klasycznego chłoniaka Hodgkina.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, fiołka à 4 ml**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3. miesięcy terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████(brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020	2 683,32 (fiołka à 4 ml) <sup>B</sup>	112 699,44 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość brutto terapii

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3. miesięcy terapii wynosi: ██████████ zł (brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda). Koszt 3 miesięcy terapii tym lekiem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml (fiołka à 4 ml), wynosi:

- przy dawkowaniu po 200 mg co 3 tygodnie – 168 995,30 zł brutto;
- przy dawkowaniu po 400 mg co 6 tygodni – 202 794,36 zł brutto.

Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z Obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r, oraz informację o dawkowaniu z NCCN 2020.

Szczegółowe dane oraz koszty dla pembrolizumabu (Keytruda) w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Ceny i koszty technologii alternatywnej - produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.**

Postać i dawka	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] <sup>A</sup>	Schemat dawkowania*	Liczba potrzebnych opakowań na 3. miesiące terapii	Koszt 3. miesięcy terapii brutto [PLN] <sup>A</sup>
Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	16 899,53 (fiołka à 4 ml)	200 mg co 3 tyg. (5 podań, po 2 fio ki)	10	168 995,30
		400 mg co 6 tyg. (3 podania, po 4 fio ki)	12	202 794,36
Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	8 449,76 (1 fio ka)	200 mg co 3 tyg. (5 podań, po 4 fio ki)	20	168 995,20
		400 mg co 6 tyg. (3 podania, po 8 fio ki)	24	202 794,24

\* Przyjęto dawkowanie 200 mg co 3 tygodnie, lub 400 mg co 6 tygodni na podstawie wytycznych NCCN 2020 ze względu na brak danych o masie ciała pacjenta (zalecane dawki 2 mg/kg co 3 tygodnie, lub 200 mg co 3 tygodnie, lub 400 mg co 6 tygodni)

<sup>A</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny dr. n. med. Barbara Radecka, w swojej opinii wskazała, że „rak zgięcia esiczo-odbytniczego, mimo wyszczególnienia w klasyfikacji ICD10 (ICD10: C19) w praktyce nie jest traktowany jak odrębna jednostka chorobowa, co więcej nie jest odrębnie ujęty w większości statystyk. [...] jest w praktyce traktowany jak rak okrężnicy (ICD10: C18)”, oraz na że na podstawie nielicznych dostępnych danych „wydaje się, że roczna liczba pacjentów we wspomnianym wskazaniu będzie stanowić 5-13% liczby pacjentów we wskazaniu rak okrężnicy (ICD10: C18).”

W poprzednim raporcie Agencji OT.422.7.2020 dotyczącym podobnego wniosku o refundację Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach RDTL (w szczegółowych danych odnośnie pacjenta którego dotyczył wniosek, podano informację o obecności MSI oraz mutacji KRAS; opisano wcześniej w rozdz. 2 Problem decyzyjny) na podstawie opinii ekspertów przyjęto oszacowanie liczebności populacji docelowej na 20-100 pacjentów.

W związku z powyższymi danymi, na potrzeby oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przyjęto że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie 1-13 pacjentów (należy mieć na uwadze, że oszacowanie to wiąże się z licznymi ograniczeniami, opisano poniżej).

**Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3. miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] dla:	
	1 pacjenta	13 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ <sup>A</sup>
wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	112 699,44 <sup>B</sup>	1 465 092,72 <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość brutto terapii  
<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL dla 13 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie: ██████████ zł brutto wg informacji z wniosku dołączonego do zlecenia, lub 1 465 092,72 zł brutto wg ceny z Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia, i jak opisał ekspert kliniczny brak odrębnego ujęcia raka zgięcia esiczo-odbytniczego w statystykach i taktowanie go łącznie z szerszą jednostką chorobową – rakiem okrężnicy.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania

Overman 2017 Overman MJ, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1182-91.

### Rekomendacje kliniczne

ESMO 2016 Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–422

NCCN 2020 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon cancer. Version 3.2020 – May 66, 2020. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

PTOK 2015 Potemski P. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. Nowotwory układu pokarmowego 2015 rok

### Pozostałe publikacje

ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 15.05.2020)  
FDA 2020 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125554s081lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s081lbl.pdf) (dostęp: 23.06.2020)

OPA 15/2020 Opinia nr 15/2020z dnia 19 lutego2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP 18/2020)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/018/REK/rdtl\\_15\\_2020\\_opdivo\\_zaczernion\\_a.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/018/REK/rdtl_15_2020_opdivo_zaczernion_a.pdf)

ORP 31/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10 C18) (nr w BIP 18/2019)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/018/ORP/U\\_7\\_50\\_200217\\_o\\_31\\_Opdivo\\_niwolumab\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/018/ORP/U_7_50_200217_o_31_Opdivo_niwolumab_RDTL.pdf)

OT.422.7.2020 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr. OT.422.7.2020 Data ukończenia: 12 lutego 2020 r.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search: #9 AND #13 Filters: English, Polish	49
#15	Search: #9 AND #13 Filters: English	49
#14	Search: #9 AND #13	50
#13	Search: #10 OR #11 OR #12	9,742
#12	Search: replication* AND error* AND phenotype*	678
#11	Search: Microsatellite Instability	9,262
#10	Search: "Microsatellite Instability"[Mesh]	3,196
#9	Search: #5 AND #8	178
#8	Search: #6 OR #7	4,975
#7	Search: opdivo[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract]	4,472
#6	Search: "Nivolumab"[Mesh]	2,365
#5	Search: #3 OR #4	318,169
#4	Search: "Colorectal Neoplasms"[Mesh]	200,063
#3	Search: #1 AND #2	273,078
#2	Search: cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract]	3,186,395
#1	Search: colorectal[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR bowel[Title/Abstract] OR rect*[Title/Abstract] OR sigmoid*[Title/Abstract] OR rectosigmoid*[Title/Abstract]	571,124

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 17.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(colorectal or colon or bowel or rect* or sigmoid* or rectosigmoid*).ab,kw,ti.	746105
2	(cancer* or neoplas* or carcinom* or tumor* or tumour* or adenocarcinom*).ab,kw,ti.	3837696
3	1 and 2	387645
4	exp colorectal cancer/	177097
5	3 or 4	421669
6	exp nivolumab/	16892
7	(opdivo or nivolumab).ab,kw,ti.	10731
8	6 or 7	17734
9	5 and 8	1181
10	exp microsatellite instability/	13411
11	microsatellite instability.af.	15599
12	(replication* and error* and Phenotype*).af.	833
13	10 or 11 or 12	16201
14	9 and 13	233

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
15	limit 14 to ((english or polish) and (article or article in press))	53

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 17.06.2020)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(colorectal or colon or bowel or rect* or sigmoid* or rectosigmoid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56627
#2	(cancer* or neoplas* or carcinom* or tumor* or tumour* or adenocarcinom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	202358
#3	#1 and #2	25704
#4	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	8000
#5	#3 or #4	25833
#6	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	395
#7	(opdivo or nivolumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1609
#8	#6 or #7	1609
#9	#5 and #8	50
#10	MeSH descriptor: [Microsatellite Instability] explode all trees	41
#11	(replication* and error* and Phenotype*) (Word variations have been searched)	18
#12	(microsatellite instability) (Word variations have been searched)	223
#13	#10 or #11 or #12	239
#14	#9 and #13	12