



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leków Opdivo (niwolumab)  
i Yervoy (ipilimumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita  
grubego (ICD-10: C18 – C20)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.29.2022

Data ukończenia: 11 sierpnia 2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5FU</b>	5-fluorouracyl
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AFL</b>	Aflibercept
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALK</b>	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BEV</b>	Bewacyzumab
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BICR</b>	Ocena niezależnej, zaślepionej komisji (ang. blinded independent committee review)
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAP</b>	Kapecytabina
<b>CAPOX/XELOX</b>	Kapecytabina + oksaliplatyna (różne dawki)
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CeR</b>	Ocena przeprowadzona w ośrodku centralnym (ang. central review)
<b>CET</b>	Cetuksymab
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChT</b>	Chemioterapia
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CPE</b>	Kapecytabina
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CRC</b>	Rak jelita grubego (ang. colorectal cancer)
<b>CTLA-4</b>	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów C (ang. cytotoxic T cell antigen 4)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DCR</b>	Kontrola choroby (ang. disease control rate)
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>dMMR</b>	Zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient)
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group

<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FOLFIRI</b>	Kwas folinowy, fluorouracyl, irynotekan
<b>FOLFOX</b>	Kwas folinowy, fluorouracyl, oksaliplatyna
<b>FUOX</b>	5-fluorouracyl + oksaliplatyna
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HER-2</b>	Receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HuMAb</b>	Ludzkie przeciwciało monoklonalne
<b>IA</b>	Ocena badacza (ang. investigator assessment)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IFL</b>	Irynotekan, fluorouracyl, leukoworyna
<b>IPI</b>	Ipilimumab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IRI</b>	Irynotekan
<b>iv</b>	Dożylnie (ang. intravenous)
<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 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)
<b>IgG4</b>	Immunoglobina G4
<b>LV</b>	Leukoworyna (inaczej kwas folinowy)
<b>LY</b>	Lata życia (ang. life years)
<b>mCRC</b>	Przerzutowy rak jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer)
<b>MSI-H</b>	Wysoka niestabilność satelitarna (ang. microsatellite instability – high)
<b>MUT</b>	Mutant, zmutowana wersja genu
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NE</b>	Nieosiągnięte do oszacowania
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIV</b>	Niwolumab
<b>NR</b>	Nie osiągnięte
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OXA</b>	Oksaliplatyna
<b>PAN</b>	Panitumumab

<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1)
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)
<b>PD-L2</b>	Ligand receptora programowanej śmierci 2 (ang. programmed death-ligand 2)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PS</b>	Stan sprawności (ang. performance status)
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>SD</b>	Choroba stabilna (ang. stable disease)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	Standard postępowania
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TRI/TYP</b>	Triflurydyna/typiracyl
<b>TTNT</b>	Czas od rozpoczęcia terapii do rozpoczęcia kolejnej terapii
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
<b>VEGF</b>	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>WT</b>	Typ dziki (niezmutowany) genu (ang. wild type)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	27
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	32
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>34</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	43
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	44
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	45
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	56

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	57
4.3.	Komentarz Agencji .....	57
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>60</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	67
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	68
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	71
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	72
5.4.	Komentarz Agencji .....	72
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>74</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	81
6.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>86</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>90</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>95</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>97</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>98</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>102</b>
15.1.	Wykaz produktów leczniczych .....	102

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

7.06.2022 r.  
PLR.4500.3846.2021.14.PTO  
PLR.4500.3847.2021.14.PTO  
PLR.4500.3848.2021.14.PTO  
PLR.4500.3849.2021.14.PTO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501;
    - Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518;
    - Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909990872442;
    - Yervoy, ipilimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod GTIN: 05909990872459,
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml: ██████████ zł
  - Opdivo 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: ██████████ zł
  - Yervoy 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: ██████████ zł
  - Yervoy 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml: ██████████ zł
- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
-



Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

---

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7.06.2022 r., znaki PLR.4500.3846.2021.14.PTO, PLR.4500.3847.2021.14.PTO, PLR.4500.3848.2021.14.PTO, PLR.4500.3849.2021.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 7.06.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909990872442;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod GTIN: 05909990872459

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.07.2022 r., znak OT.4231.29.2022.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.07.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leków Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leków Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leków Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leków Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leków Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leków Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia przez analizy minimalnych wymagań.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Opdivo

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501</li> <li>Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01FF01 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1)
<b>Substancja czynna</b>	Niwolumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka jelita grubego u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie a bo w dawce 240 mg co 2 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w m krośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: HuMAb – ludzkie przeciwciało monoklonalne, CTLA-4 – białko kodowane przez gen CTLA4, IgG4 – immunoglobina G4, PD-1 – receptor programowanej śmierci 1, PD-L1 i PD-L2 – ligandy receptora programowanej śmierci 1/2

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Yervoy

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fio ka 10 ml, kod EAN 05909990872442</li> <li>Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fio ka 40 ml, kod EAN 05909990872459</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XC11 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	Ipilimumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie..

<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ipilimumab, jako antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

Źródło: ChPL Yevoy

Skróty: CTLA-4 - białko kodowane przez gen CTLA4

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Opdivo

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r. Data rejestracji analizowanego wskazania: 24 czerwca 2021 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Czerniak</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</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 w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</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. Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.</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 szpiku 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 raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><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.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną</u> Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów</p>

	<p>DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p> <p><u>Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku</u></p> <p>Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 5</math>.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*), EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), HER-2 – receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), PFS – czas przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*), PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

**Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Yervoy**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016 r.</p> <p>Data rejestracji analizowanego wskazania: 24 czerwca 2021 r.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Czerniak</u></p> <p>Yervoy w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej.</p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u></p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej</u></p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną</u></p> <p>Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Yervoy

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*), EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), PFS – czas przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny Agencji w 2020 roku we wskazaniach: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej (III linia leczenia) oraz rak jelita grubego u pacjenta z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (V linia leczenia) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RK/RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2020 z dnia 17 lutego 2020 r.<sup>1</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10mg/ml we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10 C18) pod warunkiem stosowania tylko w przypadku dobrego stanu funkcjonalnego (0 do 1 w skali WHO) oraz z rozpoznaną niestabilnością mikrosatelitarną.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. 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%). Produkt leczniczy Opdivo nie był oceniany w Agencji ww. wskazaniu.</p> <p>Zgodnie z dodatkowymi uwagami dotyczącymi zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczy pacjenta z rakiem jelita grubego, po hemikolektomii, z przerzutami do wątroby, u którego dotychczasowe leczenie obejmowało leczenie: systemowe wg schematu FOLFIRI (folinian wapnia, oksaliplatyna, fluorouracyl), II rzutu wg schematu FOLFOX z bewacyzumabem, III rzutu kepecytabiną z mitomycyną, IV rzutu triflurydyną z typracylem (w trakcie leczenia). Potwierdzono mutacje w genie KRAS i niestabilność mikrosatelitarną (MSI-H - ang. microsatellite instability-high).</p> <p>Odnaleziono publikację Overman 2017, w której opisano wyniki badania II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego, u chorych z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem (opisywane badanie Checkmate 142 jest badaniem jednoramiennym, cechującym się niższą jakością niż badania z grupą kontrolną).</p> <p>Wśród 74 pacjentów, na podstawie oceny badacza odpowiedź częściową osiągnięto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł ORR = 31,1% [95% CI: 20,8; 42,9], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82]. Wśród 74 pacjentów włączonych do badania u 53 pacjentów potwierdzono występowanie niestabilności satelitarnej (MSI-H) – w tej grupie obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2], u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową ORR = 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2].</p> <p>Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR), leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekaniem, triflurydyną i typracylem, zalecają stosowanie niwolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) (kategoria 2A).</p> <p>Według ankietowanych ekspertów klinicznych brak informacji dotyczących stanu klinicznego chorego uniemożliwia prognozowanie skuteczności. Wydaje się również, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a jedynie poprawa jakości życia lub zapobieganie przedwczesnemu zgonowi.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Opinia AOTMiT nr 15/2020 z dnia 19 lutego 2020 r.<sup>2</sup></b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>W ramach wyszukiwania odnaleziono badanie II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (Overman 2017).</p> <p>Obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł w populacji badanej około 31%. W przypadku pacjentów z potwierdzoną obecnością niestabilności mikrosatelitarnej współczynnik był wyższy i wyniósł blisko 36%.</p>

<sup>1</sup> [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) [dostęp: 18.07.2022 r.]

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/018/REK/rdtl\\_15\\_2020\\_opdivo\\_zaczerniona.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/018/REK/rdtl_15_2020_opdivo_zaczerniona.pdf) [dostęp: 18.07.2022 r.]

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RK/RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Zdarzenia niepożądane odnotowano u prawie wszystkich pacjentów (73 z 74, 98,6%), w większości o niskim stopniu ciężkości. Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią nivolumabem wystąpiły u 9 pacjentów (12%).</p> <p>Terapia nivolumabem w ocenianym wskazaniu jest wymieniana przez wytyczne kliniczne jako jedna z opcji możliwych do zastosowania.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 158/2020 z dnia 29 czerwca 2020 r.<sup>3</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka á 10 mg/ml, 4 ml, we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności m krosatelitarnej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wnioskowane wskazanie, tj. rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności m krosatelitarnej jest wskazaniem off-label.</p> <p>Odnaleziono publikacje Overman 2017, w której opisano wyniki badania II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii nivolumabem w leczeniu raka jelita grubego, u chorych z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem (opisywane badanie Checkmate 142 jest badaniem jednoramiennym, cechującym się niższą jakością niż badania z grupą kontrolną).</p> <p>Wśród 74 pacjentów, na podstawie oceny badacza odpowiedź częściową osiągnięto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł ORR = 31,1% [95% CI: 20,8; 42,9], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82]. Wśród 74 pacjentów włączonych do badania u 53 pacjentów potwierdzono występowanie niestabilności satelitarnej (MSI-H) – w tej grupie obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2], u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową ORR = 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2].</p> <p>Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością m krosatelitarną (MSI-H) leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekanem, triflurydyną i typiracylem, zalecają stosowanie nivolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) (kategoria 2A). Według ankietowanych ekspertów klinicznych brak informacji dotyczących stanu klinicznego chorego uniemożliwia prognozowanie skuteczności. Wydaje się również, że celem terapii nie będzie wyleczenie, a jedynie poprawa jakości życia lub zapobieganie przedwczesnemu zgonowi.</p>
<p><b>Opinia AOTMiT nr 78/2020 z dnia 3 lipca 2020 r.<sup>4</sup></b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3 -6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności m krosatelitarnej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Należy wskazać, że w 2020 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach RDTL. Wniosek również otrzymał pozytywną opinię Prezesa Agencji. Ponadto, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego to także rak jelita grubego i zawiera się w rozpoznaniach ICD 10: C18-C19-C20. Ekspert kliniczny w swojej opinii wskazał, że „rak zgięcia esiczo-odbytniczego, mimo wyszczególnienia w klasyfikacji ICD10 (ICD10: C19) w praktyce nie jest traktowany jak odrębna jednostka chorobowa.</p> <p>W ocenie klinicznej uwzględniono badanie II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii nivolumabem w leczeniu raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (Overman 2017). Wśród 74 pacjentów, na podstawie oceny badacza odpowiedź częściową osiągnięto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł ORR = 31,1% [95% CI: 20,8; 42,9], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82]. Wśród 74 pacjentów włączonych do badania u 53 pacjentów potwierdzono występowanie niestabilności satelitarnej (MSI-H) – w tej grupie obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2], u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową ORR = 35,8% [95%CI: 23,1; 50,2].</p> <p>Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansowaną czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością m krosatelitarną (MSI-H) leczonych wcześniej oksaliplatyną, irynotekanem, triflurydyną i typiracylem, zalecają stosowanie nivolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) (kategoria 2A).</p>

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/130/ORP/u\\_26\\_197\\_200629\\_o\\_158\\_opdivo\\_nivolumab\\_rdtl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/130/ORP/u_26_197_200629_o_158_opdivo_nivolumab_rdtl.pdf) [dostęp: 18.07.2022 r.]

<sup>4</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/130/REK/Rdtl\\_78\\_2020\\_Opdivo\\_zaczerniona.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/130/REK/Rdtl_78_2020_Opdivo_zaczerniona.pdf) [dostęp: 18.07.2022 r.]

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opdivo 1 fiolka 4 ml – [REDACTED]</li> <li>▪ Opdivo 1 fiolka 10 ml – [REDACTED]</li> <li>▪ Yervoy 1 fiolka 10 ml – [REDACTED]</li> <li>▪ Yervoy 1 fiolka 40 ml – [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejące grupy limitowe
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[REDACTED]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[REDACTED]



Kryteria wyłączenia z udziału w programie	[REDACTED]
-------------------------------------------	------------

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leków Opdivo i Yervoy stosowanych w skojarzeniu obejmuje leczenie zaawansowanego raka jelita grubego u dorosłych pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H) w tkance nowotworowej po wcześniejszym leczeniu z wykorzystaniem fluoropirymidyny (II i kolejne linie leczenia).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym obu leków.

Należy przy tym wskazać, że zapisy wnioskowanego programu lekowego przewidują możliwość stosowania ocenianych interwencji również u pacjentów [REDACTED]

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leków Opdivo i Yervoy będą one dostępne dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, o odpowiednio zmienionych zapisach.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

#### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają finansowanie leku Opdivo w ramach istniejącej grupy limitowej „1144.0 Niwolumab”, natomiast leku Yervoy w ramach istniejącej grupy limitowej „1124.0, Ipilimumab”. Wnioskodawca wskazuje w analizach, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych leków Opdivo i Yervoy.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

#### Proponowana cena i [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18-C20:

- C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego;
- C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 - Nowotwór złośliwy 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*) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Źródło: Raport nr OT.4331.17.2020

### Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia).

Źródło: Raport nr OT.4331.17.2020

### Etiologia i patogenez

Około 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków (stanów przedrakowych) mających makroskopowo postać polipa, które ulegają w ciągu 7-12 lat przemianie nowotworowej (rozrostowi komórek nabłonkowych ze zmianami dysplastycznymi). Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko rozwoju raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (*adenoma villosum*) i szacuje się na 29-70% przypadków, w gruczolakach cewkowych (*adenoma tubulare*) rak rozwija się w 5-10% przypadków. Ważne znaczenie obok budowy histologicznej ma również wielkość zmiany. Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego:

- epidemiologiczne – wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. r.ż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- tzw. jelitowe – występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP), dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. *hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC)], występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna);
- dietetyczne – zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych); wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- mieszane – obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebyte cholecystektomii lub radioterapii (RTH).

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+ (ang. *replication error positive*), związanym

z mutacjami genów, między innymi hMSH, MSH2, MSH6, hMLH1, PMS1, PMS2 (ang. *mismatch repair genes*, MMR, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, ang. *microsatellite instability*).

Źródło: Raport nr OT.4331.17.2020, NCI 2022

### Klasyfikacja

Makroskopowo raki mogą przyjmować różne postacie. Klasyfikacja nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 r. wyróżnia następujące typy wzrostu: egzofityczny/grzybiasty z dominującym wzrostem do światła jelita, endofityczny/wrzodziejący z dominującym wzrostem wewnątrz ściany jelita, pierścieniowy z okrężnym zajęciem ściany jelita/zwężający światło oraz typ rozlegle naciekający. W praktyce spotyka się postacie mieszane, gdy na wymienione wzory nakłada się owrzodzenie. Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nowotworów o egzofitycznym typie wzrostu proksymalnie od zagięcia śledzionowego okrężnicy, natomiast dystalnie - typu endofitycznego lub okrężnego. Oprócz raka w jelicie grubym bardzo rzadko mogą występować inne nowotwory złośliwe lub potencjalnie złośliwe, takie jak guzy neuroendokryne, GIST (najczęściej w esicy, 1% wszystkich guzów typu GIST), mięsaki, chłoniaki (najczęściej B-komórkowe, głównie umiejscowione w kątnicy).

Źródło: Raport nr OT.4331.17.2020

### Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niezależnie od tych czynników, najczęściej występuje utajone krwawienie jelitowe i ból brzucha. Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należy jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień - biegunka z dużą ilością śluzu lub zaparcia. W raku odbytnicy można wyczuć guz podczas badania *per rectum*. Krwotoki lub perforacje zdarzają się rzadko. W 6% przypadków rak jelita grubego zaczyna się objawami niedrożności. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

Źródło: Raport nr OT.4331.17.2020

### Diagnostyka

Endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi podstawę diagnostyki raka jelita grubego – umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Badanie histologiczne wycinka pobranego podczas kolonoskopii, a następnie całego wyciętego guza, jest podstawą do rozpoznania, określenia jego zróżnicowania oraz klasyfikacji.

Do oceny zaawansowania procesu nowotworowego raka jelita grubego (w tym raka kątnicy, okrężnicy, esicy, zagięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy stosuje się klasyfikację TNM Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC). Obecnie obowiązuje 8. edycja z 2016 roku. System klasyfikacji TNM opiera się na 3 składowych:

- T – wielkości/rozległości guza pierwotnego;
- N – braku lub obecności oraz rozległości przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych;
- M – braku lub obecności przerzutu odległego.

Źródło: Raport nr OT.4331.17.2020

### Leczenie nowotworów złośliwych jelita grubego

Sposób leczenia jest uzależniony od zaawansowania klinicznego, położenia guza oraz klinicznej oceny jego resekcyjności oraz stanu ogólnego pacjenta. Stosowane są: resekcja, chemioterapia przed-/pooperacyjna; radioterapia przed-/pooperacyjna; leczenie systemowe: chemioterapia, terapie biologiczne, leczenie paliatywne.

Źródło: PTOK 2020

### Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Obecność MSI-H stanowi pozytywny czynnik rokowniczy (odpowiedź na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, zwiększona przeżywalność).

Źródło: Raport nr OT.4331.17.2020, NCI 2022

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii			Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
rak jelita grubego (C18-C20 wg ICD-10) u osób dorosłych	ok. 25 000	ok. 50	KRN 2019 Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego szacunek własny	18 233 (prognoza na 2022 – ok 20 000)		Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowe przypadki (zapadalność) dla roku 2019.	ok. 18 tys. rocznie		Krajowy Rejestr Nowotworów
zaawansowany rak jelita grubego (RJG)	ok. 6250	ok. 50		ok. 10 000			ok. 6 tys. rocznie		Więckowska B. i wsp. Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. 2015 oraz szacunki własne
zaawansowany RJG po leczeniu schematem zawierającym fluoropirymidynę w I lub kolejnej linii	ok. 1000	ok. 50		ok. 6 000			ok. 4000		
zaawansowany RJG kwalifikujący się do leczenia w II lub kolejnej linii w ramach proponowanego programu lekowego B.4. z potwierdzonym MSI H/dMMR	ok. 50	ok. 50		ok. 300	ok. 150	Szacunki własne	ok. 290 osób rocznie	Maksymalnie ok. 80 osób rocznie (nie więcej niż ok. 30% spośród ww. grupy ok. 290 osób)	Krajowy Rejestr Nowotworów Stanowiska ekspertów Overman M.J., Nivolumab ± ipilumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: ~5-year follow-up from CheckMate 142; Abstract Number 3510, ASCO 2022

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

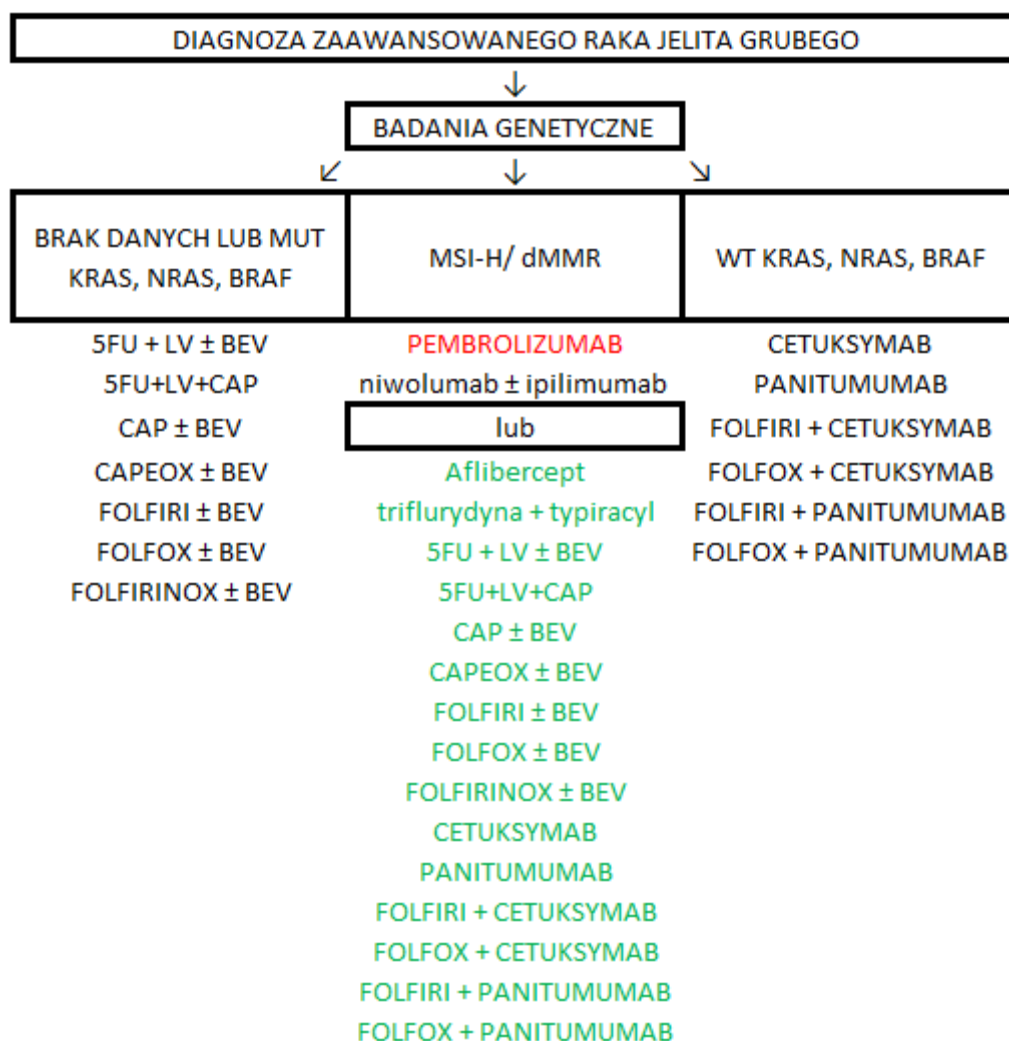
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- National Guideline Clearinghouse (NGC), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), [www.asco.org](http://www.asco.org)
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (wykorzystano słowa kluczowe: colorectal cancer, guidelines, management, statement, treatment, recommendation, consensus). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8-9.08.2022 r. We wnioskowanym wskazaniu niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem zostały zarejestrowane przez EMA do stosowania w Unii Europejskiej w dniu 24 czerwca 2021 r., w związku z czym w europejskich wytycznych opublikowanych przed tą datą nie ma zaleceń dotyczących stosowania niwolumabu z ipilimumabem.

Wytyczne wskazują kilka schematów leczenia, które mogą zostać zastosowane w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Najważniejszymi parametrami decydującymi o wyborze leczenia są: występowanie określonych mutacji genetycznych, stan sprawności pacjenta, dynamika choroby nowotworowej, choroby współwystępujące oraz przewidywana toksyczność leczenia.

W zależności od statusu genów, dla których wykazano powiązanie z rakiem jelita grubego (CRC), zaleca się stosowanie określonych schematów leczenia, np.: KRAS/NRAS/BRAF WT → FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab; RAS MUT → bewacyzumab.

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z MSI-H/dMMR pojawią się od 2021 roku. W amerykańskich wytycznych NCCN oraz NCI z 2022 r. zaleca się stosowanie niwolumabu z ipilimumabem, przy czym w wytycznych NCI wskazano, że takie skojarzenie należy stosować u pacjentów po co najmniej 1 linii chemioterapii. Podobnie brytyjska Agencja NICE zaleca stosowanie niwolumabu z ipilimumabem u pacjentów po uprzednim leczeniu ChT opartą o fluoropirymidynę. Wytyczne kanadyjskie AHS z 2021 r. wskazują leczenie możliwe do zastosowania w przypadku stwierdzenia MSI-H/dMMR, natomiast nie odnoszą się do stosowania niwolumabu z ipilimumabem. Polskie wytyczne PTOK 2020 nie odnoszą się do leczenia pacjentów z MSI H/dMMR. Amerykańskie wytyczne ASCO 2020 wskazują na możliwość stosowania inhibitorów punktów kontrolnych w drugiej i kolejnych liniach leczenia, o ile nie były stosowane wcześniej (przy czym wskazują, że w momencie tworzenia wytycznych FDA nie zaakceptowało żadnego inhibitora do stosowania w pierwszej linii leczenia).



Rysunek 1. Postępowanie w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego (opracowanie własne na podstawie wytycznych, na zielono zaznaczono terapie refundowane w Polsce, na czerwono nierefundowane)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>NCCN 2022 (USA)</b> <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów	U pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX ± BEV;</li> <li>• CAPEOX ± BEV;</li> <li>• FOLFOX + cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF WT);</li> <li>• FOLFIRI ± BEV;</li> <li>• FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF WT);</li> <li>• FOLFIRINOX ± BEV;</li> <li>• niwolumab ± ipilimumab lub pembrolizumab (preferowany) (tylko dMMR/MSI-H).</li> </ul> U pacjentów, u których nie można zastosować intensywnego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5FU ± LV ± BEV;</li> <li>• kapecytabina ± BEV;</li> <li>• cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF WT) [2B];</li> <li>• niwolumab lub pembrolizumab (preferowany) (tylko dMMR/MSI-H);</li> <li>• <b>niwolumab + ipilimumab (tylko dMMR/MSI-H) [2B];</b></li> <li>• trastuzumab + (pertuzumab/lapatynib) (z amplifikowanymi HER2 + RAS + BRAF WT).</li> </ul> Kategorie dowodów i konsensus NCCN:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji            2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji            2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji            3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
<p><b>NCI 2022 (USA)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>            brak informacji</p>	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o 5FU – podstawowy schemat stosowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego (±LV);</li> <li>o kapecytabina [1iiA];</li> <li>o irynotekan – schematy: IFL [1iiA]; FOLFIRI [1iiDiii];</li> <li>o oksaliplatyna – schematy: CAPOX; FUOX; FOLFOX [1iiDiii];</li> <li>o bewacyzumab [1iiDiii]; +FOLFIRI; +IFL; +FOLFOX [1iiA];</li> <li>o FOLFOXIRI + bewacyzumab [1iiDiii];</li> <li>o cetuksymab – u pacjentów bez mutacji KRAS; u pacjentów opornych na 5FU i IRI [1iiDiii, 3iiiDiv]; +FOLFIRI [1iiDii];</li> <li>o aflibercept + FOLFIRI – w drugiej linii, u pacjentów uprzednio leczonych schematem FOLFOX [1A];</li> <li>o ramucyrumab + FOLFIRI, akceptowalny schemat w drugiej linii leczenia, po schemacie FOLFOX + bewacyzumab;</li> <li>o panitumumab – u pacjentów opornych na ChT [1iiDii]; +FOLFOX-4 u pacjentów RAS WT i BRAF WT [3iiiA]; +FOLFIRI u pacjentów RAS WT [1iiDii];</li> <li>o regorafenib – u pacjentów z progresją po uprzedniej terapii;</li> <li>o triflurydyna i tipiracyl – u pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia (5FU, OX, IRI, BEV, w RAS WT cetuksymab lub pabutumumab) [1iiA];</li> <li>o enkorafenib + cetuksymab – u pacjentów z mutacjami BRAF V600E, z uprzednio leczonym rakiem okrężnicy [1iiA].</li> </ul> <p><u>Immunoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o pierwsza linia: monoterapia pembrolizumabem (pacjenci z MSI-H/dMMR) [1iiC], <b>niwolumab i ipilimumab (pacjenci z MSI-H/dMMR)</b> [1iiD];</li> <li>o druga linia: monoterapia pembrolizumabem (pacjenci z MSI-H/dMMR), monoterapia niwolumabem (pacjenci z MSI-H/dMMR, wcześniej leczeni), <b>niwolumab i ipilimumab (pacjenci po co najmniej 1 linii chemioterapii)</b>.</li> </ul> <p><u>Udział w badaniach klinicznych.</u></p> <p><u>Leczenie paliatywne:</u> radioterapia, ChT, chemioradioterapia.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT)</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. <i>podwójnie zamaskowane</i></li> <li>ii. <i>niezamaskowane</i></li> </ol> </li> <li>2. <i>nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne</i></li> <li>3. <i>serie przypadków oraz inne badania obserwacyjne</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. <i>populacyjne, kolejne serie przypadków</i></li> <li>ii. <i>kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji)</i></li> <li>iii. <i>nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe).</i></li> </ol> </li> </ol> <p><u>Istotność punktów końcowych</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. <i>całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego</i></li> <li>B. <i>śmiertelność specyficzna dla przyczyn</i></li> <li>C. <i>ocena jakości życia</i></li> <li>D. <i>pośrednie surogaty</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. <i>przeżycie wolne od zdarzenia</i></li> <li>ii. <i>przeżycie wolne od choroby</i></li> <li>iii. <i>przeżycie wolne od progresji</i></li> <li>iv. <i>wskaźnik odpowiedzi guza.</i></li> </ol> </li> </ol>
<p><b>NICE 2021 (Wielka Brytania)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>            brak informacji</p>	<p>Możliwość leczenia uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanym (przerzutowym) rakiem jelita grubego są uzależnione od rodzaju wcześniej zastosowanej terapii, ogólnego stanu pacjenta, oceny lekarza i preferencji pacjenta. Eksperti wskazali, że dotychczas nie ma terapii dedykowanych pacjentom z MSI-H/dMMR, w związku z czym są oni leczeni tak samo, jak pacjenci, u których nie wykryto tych zmian.</p> <p>Leczenie pierwszej linii zwykle obejmuje stosowanie ChT opartej o fluoropirymidynę (5-FU, FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX lub terapie trójskładnikowe, obciążone wyższą toksycznością: FOLFOXIRI, FOLFIRINOX). Eksperti podkreślili, że opcje leczenia w drugiej linii są bardzo ograniczone i zwykle polegają na zastosowaniu alternatywnych kombinacji wyżej wymienionych leków. W trzeciej i kolejnych liniach lub w przypadku wyczerpania innych możliwości leczenia można zastosować triflurydynę z typiracylem. U pacjentów, którzy nie tolerują aktywnego leczenia stosuje</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>się BSC. Istnieją ponadto inne terapie, które są jednak rzadko stosowane: irynotekan (wysoka toksyczność), raltitrexed (u pacjentów z historią chorób serca).</p> <p>Nową opcją dla pacjentów z mCRC z MSI-H/dMMR po uprzednim leczeniu ChT opartą o fluoropirymidynę jest zastosowanie skojarzenia <b>niwolumab z ipilimumabem</b>.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>AHS 2021 (Kanada)</b></p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Postępowanie w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego (IV stopnia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy rozważyć włączenie pacjenta do badań klinicznych;</li> <li>• u nowo zdiagnozowanych pacjentów należy przeprowadzić testy genetyczne (RAS, BRAF, MSI, dMMR);</li> <li>• jeśli u pacjenta nie występują inne poważne problemy zdrowotne i PS wynosi 0-2 należy zaproponować ChT paliatywną;</li> <li>• w przypadku stwierdzenia MSI-H/dMMR – pembrolizumab (lub pozostałe schematy);</li> <li>• w przypadku stwierdzenia BRAF MUT – FOLFIRI ± bewacyzumab lub enkorafenib + cetuksymab;</li> <li>• w przypadku stwierdzenia RAS WT + lewostronny pierwotny guz – FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI ± bewacyzumab lub ± EGFR lub panitumumab;</li> <li>• w przypadku stwierdzenia RAS WT + prawostronny pierwotny guz – FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI ± bewacyzumab lub panitumumab;</li> <li>• w przypadku stwierdzenia RAS MUT – FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI ± bewacyzumab;</li> <li>• lub pozostałe opcje terapeutyczne: kapecytabina+5-FU+raltitrexed lub irynotekan lub FOLFOX/CAPOX ± bewacyzumab lub panitumumab (RAS WT) lub triflurydyna + typiracyl lub regorafenib lub udział w badaniu klinicznym.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p><b>PTOK 2020 (Polska)</b></p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rak jelita grubego: rak okrężnicy i rak zagięcia esiczo-odbytniczego:</u></p> <p>W przypadku braku możliwości przeprowadzenia resekcji (w chorobie uogólnionej), należy zastosować terapię systemową w celu wydłużenia czasu przeżycia ogólnego (I, A).</p> <p>Leczenie pierwszej linii – wybór terapii zależy od: stanu sprawności chorych, współistniejącej chorobowości, wieku biologicznego (IV, A); dynamiki choroby nowotworowej, objawów nowotworu, wyników badań laboratoryjnych oraz stopnia zajęcia narządów krytycznych (IV, A); charakterystyki molekularnej nowotworu (I, A); wcześniejszego leczenia uzupełniającego (II, B); preferencji chorych, dotyczących spodziewanej toksyczności (V, A).</p> <p>Jeśli nie ma przeciwwskazań do zastosowania intensywnego leczenia należy zastosować dwulekową chemioterapię z dodatkami leku biologicznego (I, A). Dobór leków dodanych do fluoropirymidyny należy uzależnić od uprzednio stosowanych leków (np. irynotekan u chorych leczonych uprzednio oksaliplatyną) (I, B).</p> <p>Leki anti-EGFR mogą przynieść korzyści w przypadku potwierdzenia prawidłowego stanu genów RAS (I, A) i BRAF (II, B). Leki anti-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę (II, E).</p> <p>Skuteczność stosowania leków antyangiogennych jest niejasna (np. IFL+bewacyzumab, jednak schemat IFL uznaje się za nieoptymalny i nie zaleca się jego stosowania (I, C); irynotekan/oksalipiatyna+fluorouracyl+ bewacyzumab (I, B)).</p> <p>Skojarzenia FOLFIRI+cetuksymab lub FOLFIRI+bewacyzumab mają podobną skuteczność (II, B).</p> <p>Nie ma jednoznacznych dowodów na wyższą skuteczność bardziej intensywnej chemoterapii – schematów trójlekowych z lub bez dodatku leku biologicznego (II, C), natomiast wiąże się z większą toksycznością. U niektórych chorych w dobrym stanie, ale z gorszym rokowaniem (np. mutacja BRAF V600), takie postępowanie (np. FOLFIRI+bewacyzumab) może stanowić preferowaną opcję (II, B).</p> <p>Wybór rodzaju chemioterapii stosowanej bez leku biologicznego powinien uwzględnić spodziewaną toksyczność, skuteczność irynotekanu i oksaliplatyny jest podobna (I, A).</p> <p>U chorych w gorszym stanie zaleca się stosowanie fluoropirymidyny w monoterapii (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina) (I, A). Pozytywnie na wydłużenie PFS i OS wpływa dodanie bewacyzumabu do fluoropirymidyny.</p> <p>Leczenie pierwszej linii prowadzi się do czasu wystąpienia progresji lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (I, A). Wystąpienie specyficznej dla oksaliplatyny toksyczności (np. polineuropatii) często wymusza odstawienie tego leku i kontynuację terapii samą fluoropirymidyną (IV, A). Wykazano, że 2-miesięczna terapia schematem FOLFIRI, po której każdorazowo następuje 2-miesięczna przerwa, jest nie gorsza w odniesieniu do czasu przeżycia ogólnego niż leczenie ciągłe (II, C).</p> <p><u>Rak odbytnicy</u> – leczenie systemowe analogiczne jak w przypadku raka okrężnicy (I, A).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.</i></p> <p><i>II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.</i></p> <p><i>III. Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.</i></p> <p><i>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	<p>A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane.</p> <p>B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane.</p> <p>C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane.</p> <p>D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane.</p> <p>E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane.</p>				
<p><b>ASCO 2020 (USA)</b> Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	Leczenie w pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego:				
	Populacja	Poziom opieki			
		Podstawowy	Ograniczony	średni	najlepszy
	Nieznany status RAS	opieka paliatywna [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]
	RAS WT + prawostronny pierwotny guz	-	-	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]
	RAS WT + lewostronny pierwotny guz	-	-	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT ±anty-EGFR lub ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]
	RAS WT ± BRAF MUT, pacjenci z dobrym PS i bez poważnych chorób współistniejących i/lub gdy celem jest zmniejszenie guza	-	-	trójskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	trójskładnikowa ChT ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]
	RAS WT i pacjenci z istniejącą wcześniej neuropatią, chorobami współistniejącymi, nie kwalifikujący się do agresywnej chemioterapii lub osoby starsze	-	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]
	RAS WT i pacjenci z istniejącą wcześniej neuropatią, chorobami współistniejącymi, nie kwalifikujący się do chemioterapii lub osoby starsze	-	-	-	monoterapia anty-EGFR [rekomendacja umiarkowana]
	RAS WT i bardzo zły stan sprawności (PS 3-4) lub choroby współistniejące	tylko leczenie podtrzymujące [rekomendacja silna]			
Dowolny status RAS i dMMR lub MSI-H oraz pacjenci nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii	-	-	-	<b>inhibitory punktów kontrolnych</b> [rekomendacja umiarkowana]	
RAS MUT	-	-	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	
RAS MUT i pacjenci z dobrym PS i bez poważnych chorób współistniejących lub gdy	-	-	trójskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	trójskładnikowa ChT ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	celem jest zmniejszenie guza			
	RAS MUT i wcześniej istniejąca neuropatia, osoby starsze, choroby współistniejące lub nie kwalifikujące się do agresywnej chemioterapii	-	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna] monoterapia fluoropirymidyną ± anti-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]
Leczenie w drugiej linii zaawansowanego raka jelita grubego:				
	<b>Populacja</b>	<b>Poziom opieki</b>		
		<b>średni</b>	<b>najlepszy</b>	
OXA w I. linii			Irynotekan lub dwuskładnikowa ChT: irynotekan + fluoropirymidyna [rekomendacja silna]	
Irynotekan w I. linii			ChT oparta na OXA (z fluoropirymidyną) [rekomendacja silna]	
Bez bewacyzumabu w I. linii		-	Inny schemat ChT ± bewacyzumab [rekomendacja umiarkowana]	
Bewacyzumab w I. linii		-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inny schemat ChT ± bewacyzumab [rekomendacja słaba]</li> <li>ChT oparta na irynotekanie ± ziv-aflibercept (jeśli w I. linii stosowano OXA) [rekomendacja słaba]</li> <li>ChT oparta na irynotekanie ± ramucyrumab (jeśli w I. linii stosowano OXA) [rekomendacja słaba]</li> <li>Anty-EGFR + ChT oparta na irynotekanie (jeśli RAS WT) [rekomendacja umiarkowana]</li> <li>Anty-EGFR (jeśli nie można zastosować irynotekanu) [rekomendacja słaba]</li> </ul>	
RAS WT, anty-EGFR w I. linii		Inny schemat ChT [rekomendacja umiarkowana]	Inny schemat ChT ± anti-VEGF [rekomendacja umiarkowana]	
dMMR/MSI-H		-	<b>inhibitory punktów kontrolnych</b> (jeśli nie były stosowane wcześniej) [rekomendacja umiarkowana]	
Leczenie w trzeciej i kolejnych liniach zaawansowanego raka jelita grubego:				
	<b>Populacja</b>	<b>Poziom opieki: najlepszy</b>		
RAS WT, bez anty-EGFR w poprzednich liniach		Anty-EGFR ± ChT oparta na irynotekanie [rekomendacja umiarkowana]		
Każdy RAS/BRAF		<ul style="list-style-type: none"> <li>Regorafen b (jeśli dostępny) [rekomendacja słaba]</li> <li>Triflurydyna + typiracyl (jeśli dostępne) [rekomendacja słaba]</li> </ul>		
dMMR/MSI-H		<b>inhibitory punktów kontrolnych</b> (jeśli nie były stosowane wcześniej) [rekomendacja umiarkowana]		
<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i>				

**Skróty:** 5FU – 5-fluorouracyl; BEV – bewacyzumab; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CAP – kapecytabina; CAPOX/XELOX –kapecytabina + oksaliplatyna (różne dawki); ChT – chemioterapia; FOLFIRI – kwas folinowy, fluorouracyl, irynotekan; FOLFOX – kwas folinowy, fluorouracyl, oksaliplatyna; FUOX – 5-fluorouracyl + oksaliplatyna; IFL – irynotekan, fluorouracyl, leukoworyna; LV – leukoworyna (inaczej kwas folinowy); MUT – mutant, zmutowana wersja genu; OXA – oksaliplatyna; PS – Performance Status; WT – typ dziki (niezmutowany) genu (ang. *wild type*)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFIRI +AFRI 2-linia</li> <li>- FOLFOX+BEVA 2-linia</li> <li>- FOLFIRI 2-linia</li> <li>- FOLFOX 2-linia</li> <li>- CETUXIMAB/ PANITUMUMAB 3-linia</li> <li>- Lonsurf-3/4 linia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- W I linii leczenia: Panitumumab lub cetuksymab + FOLFIRI</li> <li>- W linii leczenia: Cetuksymab + FOLFOX</li> <li>- W I linii leczenia: bevacizumab + FOLFIRI (gdy mutacja KRAS, NRAS)</li> <li>- W II i następnym liniach leczenia: Afibercept +FOLFIRI</li> <li>- W II i następnym liniach leczenia: Bevacizumab + FOLFOX4</li> <li>- W II i następnym liniach leczenia: Triflurydyna+tipiracyl</li> <li>- W II i następnym liniach leczenia inne opcje: FOLFOX, FOLFIRI, kapecytabina, monoterapia</li> <li>- inhibitorami EGFR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cetuksymab + chemioterapia wg schematu FOLFOX</li> <li>- Cetuksymab + chemioterapia wg schematu FOLFIRI</li> <li>- Panitumumab + schemat FOLFOX</li> <li>- Panitumumab + schemat FOLFIRI</li> <li>- Bewacyzumab + schemat FOLFIRI/FOLFOX</li> <li>- Chemioterapia FOLFOX</li> <li>- Chemioterapia FOLFIRI</li> <li>- Afibercept +FOLFIRI</li> </ul>
<b>Technologia najtańsza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFIRI 2-linia</li> <li>- FOLFOX 2-linia</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemioterapia FOLFOX</li> <li>- Chemioterapia FOLFIRI</li> </ul>
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFIRI +AFRI 2-linia</li> <li>- FOLFOX+BEVA 2-linia</li> <li>- CETUXIMAB/ PANITUMUMAB 3-linia</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cetuksymab + chemioterapia wg schematu FOLFOX</li> <li>- Cetuksymab + chemioterapia wg schematu FOLFIRI</li> <li>- Panitumumab + schemat FOLFOX</li> <li>- Panitumumab + schemat FOLFIRI</li> </ul>
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	Brak odpowiedzi na leczenie systemowe oparte o dostępne programy lekowe w grupie chorych z MSI-H	Nie mają szczególnej skuteczności w specyficznej grupie chorych z niestabilnością mikrosatelitarną MSI-H/dMMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ograniczona liczba jednostek ochrony zdrowia, które posiadają dostęp do programu lekowego B.4. terapii zaawansowanego raka jelita grubego, a co za tym idzie – brak powszechnej dostępności terapii w ramach programu lekowego dla pacjentów, zwłaszcza w mniejszych ośrodkach</li> <li>- Brak koordynacji wykonania świadczeń medycznych niezbędnych do włączenia</li> </ul>

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
			<p>leczenia, co skutkuje wydłużeniem czasu od zgłoszenia się pacjenta z pierwszymi objawami choroby do włączenia leczenia ramach programu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rozpoznawanie zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów w stanie ogólnym uniemożliwiającym ich włączenie do programu</li> <li>- Trudności w dostępie do laboratoriów wykonujących badania molekularne genów RAS, co utrudnia stosowanie leków anty-EGFR</li> <li>- Brak standardu opisu wyniku badania histopatologicznego, czego brak powoduje konieczność ponawiania badań bardziej szczegółowych tego samego typu</li> </ul>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p>Wyselekcjonować grupę chorych z MSI-H i poddać tą grupę immunoterapii jako metody jedynej, która może przynieść chorym korzyść</p>	<p>W omawianym wskazaniu można istotnie zwiększyć skuteczność leczenia w podgrupie chorych z MSIH/dMMR. Należy tę opcję wykorzystać. Poza tym immunoterapia powoli staje się nowym standardem leczenia nowotworów mając istotne zalety. Skoro udokumentowano podwyższenie skuteczności immunoterapii także w tej grupie chorych – to należy to wykorzystać, tym bardziej, że jest to niewielka grupa osób spełniająca kryteria leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poprawa dostępności oraz zwiększenie liczby wykonywanych kolonoskopii profilaktycznych (w tym np. wprowadzenie badań przesiewowych jelita grubego u pacjentów &gt;50 roku życia do obowiązkowych badań w ramach medycyny pracy)</li> <li>- Poprawa wyceny świadczeń profilaktycznych (badania kolonoskopii)</li> <li>- Zniesienie limitów w realizacji świadczeń ze świadczeniodawcami realizującymi procedury kolonoskopii</li> <li>- Wprowadzenie skoordynowanego, kompleksowego, wystandaryzowanego, wielodyscyplinarnego modelu organizacyjnego w opiece nad chorymi na raka jelita grubego, który zapewniłby: sprawne rozpoznanie, określanie zaawansowania nowotworu, wykorzystanie leczenia skojarzonego z udziałem wszystkich metod postępowania (o ile są uzasadnione naukowo) oraz czynną obserwację onkologiczną po zakończeniu leczenia</li> <li>- Wprowadzenie monitorowania jakości wyników terapii, niezależnie od ośrodka leczącego</li> </ul>
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>Rutynowa ocena w badaniu histopatologicznym w zaawansowanych nowotworach MSI-H</p>	<p>Potrzeba edukacji dotycząca prowadzenia immunoterapii, w tym radzenia sobie z nowymi specyficznymi dla immunoterapii objawami niepożądanymi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak standaryzacji laboratoriów molekularnych/genetycznych do oceny MSI-H/dMMR</li> <li>- Brak łatwego dostępu do laboratoriów i badań określającego niestabilność mikrosatelitarną (MSI-H/dMMR), co jest warunkiem niezbędnym do stosowania omawianej technologii; dotyczy to</li> </ul>

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
			<p>zwłaszcza mniejszych ośrodków, poza dużymi miastami</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duży koszt badań NGS, które mogą być niezbędne do wykonania w przypadku uzyskania braku zadowalającego/ wiarygodnego wyniku tańszą techniką immunohistochemiczną</li> <li>- Podobnie, jak to jest w przypadku dostępu do obecnego programu lekowego B.4. prawdopodobne trudności z dostępem pacjentów do ośrodków posiadających kontrakt z NFZ na terapię w ww. programie, część pacjentów nie będzie miała możliwości skorzystania z ocenianej technologii</li> </ul>
<p><b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>W sytuacji stworzenia Programu Lekowego, gdzie zawsze są jasno określone kryteria włączenia i wykluczenia nie ma możliwości nadużyć.</i></p>	<p><i>Zakładając wysoka jakość badań określających status niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H/dMMR) – nie widzę możliwości nadużyć.</i></p>	<p><i>Nie widzę, włączenie pacjentów będzie określone programem</i></p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Chorzy którzy po 1-szej linii opartej na fluoropirymidynie jeśli zostaną zakwalifikowani do Programu Lekowego</i></p>	<p><i>W dostępnych badaniach nie wyodrębniono takiej podgrupy spośród osób z niestabilnością mikrosatelitarna (MSI-H/dMMR)</i></p>	<p><i>Wg obecnie dostępnych danych wśród pacjentów z zaawansowanym (rozsiانym) rakiem jelita grubego podgrupa z niestabilnością satelitarną (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) powinna mieć największą szansę na uzyskanie większej korzyści ze stosowania ocenianej technologii.</i></p> <p><i>Na podstawie wyników wielokohortowego badania 2 fazy CheckMate 142 mamy medianę obserwacji ok 64 msc (5 lat) dla kohorty 2 (nivolumab + ipilimumab po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie). Zastosowanie nivolumabu (NIWO) w skojarzeniu z małą dawką (1mg/kg mc.) ipilimumabu (IPI) przyniosło wyraźne i trwałe korzyści kliniczne w połączeniu z zadowalającym profilem bezpieczeństwa u leczonych wcześniej pacjentów z mCRC z zaburzeniami MSI-H/dMMR.</i></p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Chorzy po więcej niż 2 liniach chemioterapii</i></p>	<p><i>W dostępnych badaniach nie wyodrębniono takiej podgrupy spośród osób z niestabilnością mikrosatelitarna (MSI-H/dMMR). Istotnie obniżona ogólna sprawność - może stanowić przeszkodę we włączaniu chorych do leczenia.</i></p>	<p><i>Fenotyp MSI-H/dMMR występuje u około 4% chorych na mCRC i wiąże się ze złym rokowaniem (mediana OS po progresji podczas chemioterapii 1 linii &lt; 16 miesięcy).</i></p> <p><i>Zastosowanie nivolumabu (NIWO) w skojarzeniu z małą dawką (1 mg/kg mc.) ipilimumabu (IPI)</i></p>

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
			<p><i>przyniosło wyraźne i trwałe korzyści kliniczne w połączeniu z zadowalającym profilem bezpieczeństwa u leczonych wcześniej pacjentów mCRC z zaburzeniami MSI-H/dMMR.</i></p> <p><i>Na podstawie wyników wielokohortowego badania 2 fazy CheckMate 142 – mediana obserwacji ok 64 msc (5 lat) dla kohorty 2 (niwolumab+ipilimumab po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie)</i></p>
<b>Inne uwagi</b>	<i>Brak</i>	<i>Nie ma</i>	<i>Brak</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 65), obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka jelita grubego finansowane są:

- w ramach programu lekowego B.4:
  - afilibercept,
  - cetuksymab,
  - panitumumab,
  - triflurydyna + typiracyl,
- w katalogu chemioterapii:
  - kapecytabina,
  - karboplatyna,
  - cisplatyna,
  - cyklofosfamid,
  - dakarbazyna,
  - doksorubicyna,
  - etopozyd,
  - fluorouracyl,
  - ifosfamid,
  - irynotekan,
  - lanreotyd,
  - okreotyd,
  - oksaliplatyna,
  - winkrystyna,
  - winorelbina,
  - temozolomid,
  - bewacyzumab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela w rozdz. 15.1.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Standard postępowania – komparator zagregowany („koszyk terapii”), w skład którego wchodzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina) <ul style="list-style-type: none"> <li>o w monoterapii,</li> <li>o w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anti-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anti-VEGF (bewacyzumab, aflibercept)</li> </ul> </li> <li>– terapia oparta o triflurydynę/typiracyl,</li> <li>– anti-VEGF w monoterapii (cetuksymab, panitumumab)</li> </ul>	<p>Zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej, u pacjentów z mCRC z obecnością dMMR/MSI-H, po uprzedniej terapii opartej o fluoropirymidynę preferowane jest stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego, m.in. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Na chwilę obecną żaden z tych leków dedykowany pacjentom z dMMR/MSI-H nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnej linii leczenia mCRC.</p> <p>W przypadku braku dostępu do ww. leków u pacjentów z mCRC z obecnością dMMR/MSI-H stosuje się nieukierunkowaną na dMMR/MSI-H terapię systemową, dobraną w zależności od obecności innych zaburzeń molekularnych oraz rodzaju wcześniej zastosowanego leczenia. W populacji docelowej możliwości terapeutyczne obejmują refundowane w Polsce: alternatywną chemioterapię opartą o 5-fluoropirymidynę, irynotekan lub oksaliplatynę w monoterapii lub odpowiednim skojarzeniu, w tym również z czynnikami anti-VEGF (bewacyzumab, aflibercept) lub anti-EGFR (cytuksymab, panitumumab). Z kolei w dalszych liniach leczenia (III, IV) możliwe do zastosowania w Polsce opcje terapeutyczne ograniczone są do chemioterapii, triflurydyny/typiracylu, oraz monoterapii anti-EGFR.</p> <p>[Redacted]</p> <p>Populacja docelowa analiz obejmuje pacjentów w różnych liniach leczenia choroby zaawansowanej, stąd komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest komparator złożony – czyli standard postępowania obejmujący terapie refundowane w Polsce w leczeniu mCRC, obejmujące przekrój chemioterapii i różnego, zależącego od linii terapii leczenia celowanego.</p>	<p>Mimo ograniczeń związanych z porównywaniem ocenianej interwencji do „koszyka terapii”, wybór komparatora uznano za prawidłowy, w związku z wyjaśnieniami przedstawionymi w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niezgodności przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi.</p> <p>[Redacted]</p>

Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wskazał, iż *przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z refundowanymi w Polsce w ramach programu lekowego B.4 oraz katalogu C technologiami opcjonalnymi obejmującymi schematy:*


- FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/panitumumab,
- FOLFIRI + bewacyzumab,
- FOLFOX-4 + bewacyzumab,
- FOLFIRI + aflibercept,
- cetuksymab/panitumumab w monoterapii,
- triflurydyna/typiracyl,
- CAPOX (XELOX),
- fluoropirymidynę w monoterapii.

Wymienione powyżej schematy, takie jak FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab, FOLFIRI + bewacyzumab istotnie zgodnie z programem lekowym B.4 są w Polsce finansowane w 1. linii leczenia raka jelita grubego, a ich uwzględnienie w gronie komparatorów wynika z faktu, że w skład populacji docelowej wchodzi również podgrupa dotychczas nie leczona systemowo z powodu choroby rozsianej, gdyż:

- wg projektu programu lekowego dopuszczalne jest stosowanie schematu NIV + IPI u pacjentów z [Redacted] zapis ten oznacza, że do wnioskowanej interwencji będą też dopuszczeni pacjenci nieleczeni dotychczas z powodu choroby zaawansowanej, którzy jednak przeszli nieskuteczne leczenie operacyjne i chemioterapię uzupełniającą to leczenie – jest to grupa chorych, która wnioskowaną interwencję otrzyma w ramach 1. linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej. (...)

Jednocześnie podkreślić trzeba, że w AKL oprócz wyników porównania pośredniego z terapią standardową SoC [Redacted]



  
Biorąc pod uwagę powyższe wyjaśnienia, uznano wybór komparatora jako prawidłowy.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (CRC) z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością m krosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.	Inna niż w kryteriach włączenia.	-
<b>Interwencja</b>	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI), w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Inna niż w kryteriach włączenia.	-
<b>Komparatory</b>	Standard postępowania (SoC), rozumiany jako najlepsze postępowanie terapeutyczne uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach RAS i BRAF, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina) <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii,</li> <li>w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept);</li> </ul> </li> <li>chemioterapia oparta o triflurydynę/typiracyl;</li> <li>anty-VEGF w monoterapii (cytuksymab, panitumumab).</li> </ul>	Inne niż w kryteriach włączenia.	-
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS, overall survival),</li> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS, progression-free survival),</li> <li>Odpowiedź na leczenie (ORR, overall response rate),</li> <li>Jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EQ-5D),</li> <li>Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Inne niż w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne (randomizowane, nierandomizowane)</li> <li>• Badania obserwacyjne z rzeczywistej praktyki klinicznej</li> <li>• Przeglądy systematyczne.</li> </ul>	Opisy przypadków.	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> <li>• Badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery)</li> <li>• Badania, w których w ramach SoC uwzględniono wyłącznie technologie nier refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu.</li> </ul>	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 6-7.12.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*niwolumab, ipilimumab*) oraz wskazania (*colorectal cancer*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.08.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny Overman 2022 przedstawiający wyniki z badania Checkmate 142 dla 5-letniego okresu follow-up. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1. AWA.

Ponadto na stronie internetowej [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) odnaleziono informacje o trwającym badaniu Checkmate 8HW<sup>1</sup> (planowana data zakończenia badania: 5.08.2025 r.), stanowiącym niezaślepienie randomizowane badanie, w którym uczestniczą dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H). Celem badania jest porównanie skuteczności klinicznej niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem vs. niwolumab w monoterapii, wyrażonej w postaci przeżycia wolnego od progresji (PFS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i przeżycia całkowitego (OS). Dodatkowo terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem zostanie porównana ze standardową chemioterapią wybraną przez badacza (oksalipatyna, leukoworyna, fluorouracyl, irynotekan, bewacyzumab, cetuksymab). Na chwilę obecną nie są dostępne wyniki badania.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 jednoramienne, prospektywne i wielośrodkowe badania kliniczne fazy II: CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL. Badanie CheckMate składa się z 7 kohort, w ramach których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami w różnych liniach leczenia przerzutowego CRC (mCRC, *metastatic colorectal cancer*). Wnioskodawca uwzględnił jedynie dane dla kohorty 2, w ramach której terapię skojarzoną NIV+IPI stosowano u uprzednio leczonych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H, czyli w populacji analogicznej do wnioskowanej. W badaniu GERCOR NIPICOL uczestniczyli pacjenci z mCRC z dMMR/MSI-H leczeni terapią skojarzoną NIV+IPI, u których oceniano częstość uzyskiwania kontroli choroby oraz występowania zjawiska pseudoprogresji<sup>2</sup> w oparciu o kryteria RECIST ver.1.1. oraz iRECIST.

<sup>1</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04008030> (dostęp: 10.08.2022 r.)

<sup>2</sup> Pseudoprogresja jest to zjawisko polegające na wczesnym i przejściowym powiększeniu rozmiaru guza (wskutek miejscowej reakcji zapalnej tkanek guza wskutek wywołanej odpowiedzi immunologicznej) obserwowane w badaniach obrazowych, które może być błędnie rozpoznane jest jako progresja choroby. (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.1.1., str. 28)

Dodatkowo wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego 2 badania obserwacyjne typu RWD (ang. real world data) (Corti 2021, Ludford 2021), w których uczestniczyli pacjenci z mCRC z dMMR/MSI-H stosujący immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD-1/PD-L1 z/bez anty-CTLA-4).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z wybranymi komparatorami, w związku z czym wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny dla terapii standardowej (SoC) stosowanej w populacji z mCRC z obecnością MSI-H/dMMR. W wyniku wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla SoC stosowanej we wnioskowanej populacji. Włączono natomiast 3 badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: Tougeron 2020 (ocena przeżycia i wrażliwości na chemioterapię pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC), Wensink 2021 (ocena przeżycia pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC przed wdrożeniem immunoterapii.), Alex 2017 (ocena odpowiedzi na chemioterapię u pacjentów z mCRC, w zależności od obecności lub braku dMMR/MSI-H.). Badania te przeprowadzone zostały w populacji szerszej niż wnioskowana (pod względem liczby linii leczenia mCRC), aczkolwiek przedstawiono w nich wyniki dla subpopulacji pacjentów po wcześniejszym leczeniu raka jelita grubego.

W ramach analizy klinicznej opisano także 10 opracowań wtórnych – przeglądy systematyczne Toh 2016, Gu 2019, Wrobel 2019, Petrelli 2020, Tang 2021, Therkildsen 2021, Wilson 2021, Pyo 2021, Shek 2021 oraz udostępniony przez podmiot odpowiedzialny

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla interwencji – NIV+IPI</b>			
CheckMate 142  <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	- wielośrodkowe, - jednoramienne, - nierandomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne fazy II. - mediana okresu obserwacji: • I <i>cut-off</i> VIII 2017 r.: 13,4 mies. • II <i>cut-off</i> VIII 2018 r.): 25,4 mies. • III <i>cut-off</i> II 2019 r.: 31,5 mies. • IV <i>cut-off</i> X 2020 r.: 51,1 mies. - interwencja: • Faza indukująca: NIV iv 3 mg/kg + IPI iv 1 mg/kg co 3 tyg. (4 dawki), • Faza podtrzymująca: NIV iv 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg., podawane aż do progresji, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek $\geq 18$ lat; • nietolerancja chemioterapii opartej o fluoropirymidynę lub progresja w trakcie jej trwania lub po jej zakończeniu; • histologicznie potwierdzony CRC; • uogólniony lub nawrotowy CRC; • potwierdzona niestabilność mikrosatelitarna wykryta przez akredytowane laboratorium zgodnie z lokalnymi regulacjami; • wcześniejsze leczenie dla kohorty z nawrotowym lub przerzutowym MSI-H CRC: progresja w trakcie lub po zakończeniu lub nietolerancja chemioterapii opartej o fluoropirymidynę w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną w $\geq 1$ linii leczenia mCRC (dopuszczano również chorych po chemioterapii adjuwantowej opartej o oksaliplatynę z progresją w trakcie jej trwania lub w ciągu 6 mies. od jej zakończenia) lub udokumentowana odmowa standardowej chemioterapii w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym (konieczność każdorazowego omówienia kwalifikacji ww. grupy pacjentów z monitorem medycznym); • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1;	<u>Pierwszorzędowy:</u> ORR w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1 + DOR <u>Pozostałe:</u> • ORR w ocenie BICR, DCR • PFS • OS • jakość życia (wg kwestionariuszy QLQ-C30, EQ-5D) • niezgodność testów na obecność MSI-H, • bezpieczeństwo wg kryteriów NCI CTCAE ver. 4.0

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgoda na pobranie tkanki nowotworowej w celu wykonania badań oceniających ekspresję PD-L1 oraz innych biomarkerów;</li> <li>• stan sprawności ECOG: 0–1;</li> <li>• zakończenie paliatywnej radioterapii na co najmniej 2 tyg. przed pierwszym podaniem leków;</li> <li>• odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem leku (leukocyty <math>\geq 2\ 000/\mu\text{l}</math>, neutrofile <math>\geq 1\ 500/\mu\text{l}</math>, trombocyty <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math>, hemoglobina <math>\geq 9,0\ \text{g/dl}</math>, stężenie kreatyniny w osoczu <math>\leq 1,5\ \text{GGN}</math> lub klirens kreatyniny <math>\geq 40\ \text{ml/min}</math>; AspAT/AlAT <math>\leq 3\ \text{GGN}</math>, bilirubina całkowita <math>\leq 1,5\ \text{GGN}</math> – za wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, dla których dopuszczalne jest całkowita bilirubina <math>\leq 3,0\ \text{GGN}</math>);</li> <li>• negatywny test ciąży w ciągu 24 h przed podaniem pierwszej dawki leku u kobiet;</li> <li>• brak karmienia piersią u kobiet;</li> <li>• stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u mężczyzn i kobiet</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność aktywnych przerzutów do mózgu lub do opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczalne włączenie chorych z przerzutami pod warunkiem uprzedniego leczenia przerzutów oraz potwierdzonym brakiem progresji w obrazowaniu rezonansem magnetycznym trwającym co najmniej 8 tyg. po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem leków i brakiem podawania immunosupresyjnych dawek kortykosterydów, tj. <math>&gt;10\ \text{mg/dzień}</math> prednizonu lub jego ekwiwalentów w ciągu co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia);</li> <li>• inne aktywne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, za wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów;</li> <li>• aktywne choroby autoimmunologiczne;</li> <li>• jakiegokolwiek schorzenie wymagające podawania leczenia systemowego kortykosterydami lub lekami immunosupresyjnymi w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych;</li> <li>• pozytywny wynik testów HBV sAg, przeciwciał HCV lub HIV;</li> <li>• alergia na badane leki lub ciężka reakcja nadwrażliwości na jakiegokolwiek przeciwciało monoklonalne w wywiadzie</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 119</u></p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>GERCOR NIPICOL</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GERCOR, Bristol-Myeres Squibb</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- jednoramienne</li> <li>- niezaślepienie, II fazy</li> <li>- mediana okresu obserwacji: 18,1 mies.</li> <li>- interwencja:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faza indukująca: NIV iv 3 mg/kg + IPI iv 1 mg/kg co 3 tyg. (4 dawki),</li> <li>• Faza podtrzymująca: NIV iv 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg., podawane aż do progresji, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, jednak maksymalnie 20 dawek.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• histologicznie potwierdzony mCRC;</li> <li>• potwierdzona obecność dMMR/MSI-H w laboratoriach lokalnych;</li> <li>• choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1.;</li> <li>• stan sprawności wg ECOG 0–1;</li> <li>• progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu, lub nietolerancja standardowej terapii (fluoropirymidyna, oksaliplatyna, irynotekan, anty-VEGF i anty-EGFR w przypadku braku mutacji genów RAS/RAF);</li> <li>• odpowiednie wyn ki badań laboratoryjnych (bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1</math> 500/<math>\mu</math>l; trombocyty <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, hemoglobina <math>\geq 9,0</math> g/dl, stężenie kreatyniny w osoczu <math>\leq 150</math> <math>\mu</math>M; AspAT/AlAT <math>\leq 3</math> GGN lub <math>\leq 5</math> GGN w przypadku przerzutów do wątroby, fosfataza a kaliczna <math>&lt; 5</math> GGN, bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> GGN)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uprzednie leczenie z wykorzystaniem anty-PD-1, anty-PD-1, anty-CTLA-4 lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych;</li> <li>• schorzenia wymagające podawania kortykosterydów (<math>&gt; 10</math> mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) lub inne leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 2 tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• inne ciężkie lub niekontrolowane schorzenia;</li> <li>• aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>• inne nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat, za wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 57</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> DCR w 12 tyg. (wg kryteriów RECIST 1.1. i iRECIST)</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR,</li> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• bezpieczeństwo wg kryteriów NCI CTCAE ver. 4.0</li> </ul>
<p><b>Corti 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie niesponsorowane</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- retrospektywne, obserwacyjne</li> <li>- <i>real-world data</i> (RWD)</li> <li>- mediana okresu obserwacji: 31 mies.</li> <li>- interwencja: NIV+IPI, NIV, PEM, Dostarlimab</li> </ul>	<p>pacjenci z mCRC z dMMR/MSI-H leczeni anty-PD-1 z/bez anty-CTLA-4</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=163 (z czego 126 (77,3%) otrzymywało wcześniejsze leczenie systemowe)</p> <p>NIV+IPI: n=53 (32,5%) NIV: n=77 (47,3%) PEM: n=16 (9,8%) Dostarlimab: n=17 (10,4%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR,</li> <li>• OS,</li> <li>• PFS</li> </ul>
<p><b>Ludford 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie niesponsorowane</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dwuśrodkowe,</li> <li>- retrospektywne, obserwacyjne,</li> <li>- <i>real-world data</i> (RWD)</li> <li>- mediana okresu obserwacji: 22 mies.</li> <li>- interwencja: NIV+IPI, NIV, PEM</li> </ul>	<p>pacjenci z nieresekcyjnym CRC w stadium III–IV z dMMR potwierdzonym metodami immunohistochemicznymi lub MSI-H potwierdzoną badaniem PCR leczeni anty-PD-1 z/bez anty-CTLA-4</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=14</p> <p>NIV+IPI: n=6 NIV: n=3 PEM: n=5</p>	<p>ORR</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla komparatora – standard postępowania terapeutycznego (SoC)</b>			
<p><b>Tougeron 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie niesponsorowane</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- retrospektywne, obserwacyjne</li> <li>- <i>real-world data</i> (RWD)</li> <li>- mediana okresu obserwacji: 38,05 mies.</li> <li>- interwencja:</li> <li><u>II linia SoC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia oparta o irynotekan,</li> <li>• chemioterapia oparta o oksaliplatynę,</li> <li>• chemioterapia oparta o inną substancję,</li> </ul> </li> <li><u>III linia SoC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia oparta o irynotekan,</li> <li>• chemioterapia oparta o oksaliplatynę,</li> <li>• terapia celowana: anti-EGFR, anti-VEGF, regorafen b.</li> </ul> </li> </ul>	<p>pacjenci z histologicznie potwierdzonym dMMR/MSI-H mCRC</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p><u>II linia SoC: n=136</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia oparta o irynotekan: n=89 pacjentów (65%),</li> <li>• chemioterapia oparta o oksaliplatynę: n=33 (24%),</li> <li>• chemioterapia oparta o inną substancję: n=8 (6%),</li> <li>• terapia celowana: n=103 (76%), w tym anti-EGFR: n=26 (19%), anti-VEGF: n=75 (55%), regorafenib: n=2 (1%)</li> </ul> <p><u>III linia SoC: N=56</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia oparta o irynotekan: n=29 (52%),</li> <li>• chemioterapia oparta o oksaliplatynę: n=15 (27%),</li> <li>• terapia celowana: n=40 (71%), w tym anti-VEGF: n=13 (23%), anti-EGFR: n=21 (38%)</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> PFS u pacjentów poddanych I linii leczenia systemowego</p> <p><u>Pozostałe:</u> OS, PFS</p>
<p><b>Wensink 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie niesponsorowane</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe</li> <li>- retrospektywne, obserwacyjne,</li> <li>- <i>real-world data</i> (RWD)</li> <li>- mediana okresu obserwacji: <i>population-based patients</i>: 8,3 mies. <i>trials-based patients</i>: 16,8 mies.</li> <li>- interwencja:</li> <li><u>II linia SoC:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapia,</li> <li>• skojarzenie dwóch leków,</li> <li>• kapecytabina w monoterapii lub tegafur/uracyl,</li> <li>• CAPOX/FOLFOX,</li> <li>• irynotekan/CAPIRI/FOLFIRI,</li> <li>• FOLFIRINOX,</li> <li>• inna chemioterapia,</li> <li>• anti-VEGF,</li> <li>• anti-EGFR</li> </ul> </li> </ul>	<p>pacjenci z histologicznie potwierdzonym dMMR mCRC zarejestrowani w rejestrze NCR – Netherlands Cancer Registry (<i>population-based patients</i>) lub uczestniczący w badaniach klinicznych fazy III CAIRO, CAIRO2, CAIRO 3 (<i>trials-based patients</i>)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p><u>II linia SoC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapia: n=50 (69%),</li> <li>• skojarzenie dwóch leków: n=21 (29%),</li> <li>• kapecytabina w monoterapii lub tegafur/uracyl: n=2 (3%)</li> <li>• CAPOX/FOLFOX: n=5 (7%),</li> <li>• irynotekan/CAPIRI/FOLFIRI: n=55 (76%),</li> <li>• FOLFIRINOX: n=1 (1%),</li> <li>• inna chemioterapia: n=1 (1%),</li> <li>• anti-VEGF: n=6 (8%),</li> <li>• anti-EGFR: n=11 (15%)</li> </ul> <p><u>III linia SoC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>monoterapia: n=14 (67%),</li> <li>skojarzenie dwóch leków: n=5 (24%),</li> <li>kapecytabina w monoterapii lub tegafur/uracyl: n=1 (5%),</li> <li>oksalipatyna/CAPOX/FOLFOX: n=6 (29%),</li> <li>irynotekan/CAPIRI/FOLFIRI: n=1 (5%),</li> <li>inna chemioterapia: n=1 (5%),</li> <li>anti-VEGF: n=1 (5%),</li> <li>anti-EGFR: n=8 (38%)</li> </ul>	<p>OS, PFS</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Alex 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)</p>	<p>- jednoosódkowe</p> <p>- retrospektywne, kliniczno-kontrolne,</p> <p>- mediana okresu obserwacji: 41,8 mies.</p> <p>- interwencja:</p> <p><u>II linia SoC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• irynotekan w monoterapii 350 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, co 3 tyg.</li> <li>• irynotekan + anty-EGFR</li> </ul> <p><u>III linia SoC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z cetuksymabem 500 mg/m<sup>2</sup> lub panitumumabem 6 mg/kg, dożylnie, w dniu 1. i 15. każdego cyklu (7 pacjentów), bd (4 pacjentów)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci leczeni w Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Brazylia), w okresie I 2009 do VI 2013a;</li> <li>• potwierdzone rozpoznanie CRC;</li> <li>• dostępność materiału do badań laboratoryjnych;</li> <li>• udokumentowana nieoperacyjna choroba przerzutowa;</li> <li>• zastosowanie oksaliplatyny w I linii leczenia mCRC;</li> <li>• dostępność co najmniej 2 różnych ocen radiologicznych (przed leczeniem, po zastosowaniu leczenia)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych;</li> <li>• pacjenci otrzymujący schemat leczenia z oksaliplatyną po metastazektomii bez ewidentnej choroby makroskopowej</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>SoC II linia: n=22</p> <p>SoC III linia: n=8</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR wg kryteriów RECIST 1.1.,</li> <li>• OS (brak wyników dla pacjentów stosujących SoC w II i III linii)</li> </ul>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

5-FU – 5-fluorouracyl; AFL – aflibercept; BEV – bewacyzumab; BICR – ocena niezależnej, zaślepionej komisji (ang. blinded independent committee review); CET – cetuksymab; CPE – kapecytabina; CRC – rak jelita grubego (ang. colorectal cancer); CTLA-4 – antygen-4



cytotoksycznych limfocytów C (ang. cytotoxic T cel antigen 4); DCR – kontrola choroby (ang. disease control rate); dMMR – zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor); IPI – ipilimumab; IRI – irynotekan; iv – dożylnie (ang. intravenous); LV – leukoworyna; mCRC – przerzutowy rak jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer); MSI-H – wysoka niestabilność satelitarna (ang. microsatellite instability – high); NIV – niwolumab; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); OXA – oksaliplatyna; PAN – panitumumab; PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1); PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); SoC – standard postępowania; TRI/TYP – triflurydyna/typiracyl; TTNT – czas od rozpoczęcia terapii do rozpoczęcia kolejnej terapii; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B.1 i B.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Definicje wybranych punktów końcowych (źródło: AKL wnioskodawcy, Aneks D)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
OS	CheckMate 142	Czas od pierwszego podania leku do zgonu.
	GERCOR NIPICOL	Czas od podania pierwszej dawki leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	Corti 2021	Czas od pierwszego podania leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wensink 2021	Czas od diagnozy choroby przerzutowej do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub daty ostatniej obserwacji (last follow-up), przeżycie całkowite obliczono dla każdej z linii leczenia oddzielnie (czas od rozpoczęcia I / II / III linii).
	Tougeron 2020	Czas od pierwszego dnia chemioterapii ± terapii celowanej do momentu zgonu.
PFS	CheckMate 142	Czas od pierwszego podania leku do momentu pierwszej udokumentowanej progresji wg kryteriów RECIST ver 1.1. lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpi jako pierwsze). Ocena została przeprowadzona zarówno przez badaczy, jak i niezależną, zaślepioną komisję (BICR).
	GERCOR NIPICOL	Czas od pierwszego podania leku do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (ocena w oparciu o kryteria RECIST ver. 1.1 i iRECIST) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpi jako pierwsze).
	Corti 2021	Czas od pierwszego podania leku do progresji choroby wg kryteriów RECIST ver. 1.1. lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpi pierwsze).
	Wensink 2021	Czas od rozpoczęcia terapii II linii do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci byli cenzorowani w przypadku braku udokumentowanej progresji choroby byli cenzorowani w momencie rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub operacji przerzutów, mającej na celu wyleczenie.
	Tougeron 2020	Czas od pierwszego podania chemioterapii ± terapii celowanej do momentu progresji lub zgonu (w zależności, które wystąpi jako pierwsze).
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ORR	CheckMate 142	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią, tj. całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST ver. 1.1. Ocena została przeprowadzona zarówno przez badaczy, jak i niezależną, zaślepioną komisję (BICR).
	GERCOR NIPICOL	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią, tj. całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST ver. 1.1 oraz iRECIST.
	Ludford 2021	Nie zdefiniowano.
	Alex 2017	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią, tj. całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST ver. 1.1 oraz iRECIST.
DCR	CheckMate 142	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią (CR, PR) lub stabilizacją choroby, trwającą co najmniej 12 tyg.
	GERCOR NIPICOL	Liczba pacjentów ze stabilizacją choroby (SD), odpowiedzią częściową (PR) lub całkowitą (CR). Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1. i iRECIST.
	Ludford 2021	Nie zdefiniowano.
CR	CheckMate 142	Odpowiedź całkowita zgodna z kryteriami RECIST ver. 1.1., tj.:
	GERCOR NIPICOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny,</li> <li>• redukcja do &lt;10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie),</li> <li>• wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.</li> </ul>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja
			Odpowiedź całkowita zgodna z kryteriami iRECIST, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny,</li> <li>• redukcja do &lt;10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.</li> </ul>
		Ludford 2021	Nie zdefiniowano.
PR		CheckMate 142	Odpowiedź częściowa zgodna z kryteriami RECIST ver. 1.1, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>),</li> <li>• wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR.</li> </ul>
		GERCOR NIPICOL	Odpowiedź częściowa zgodna z kryteriami iRECIST, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR.</li> </ul>
		Ludford 2021	Nie zdefiniowano.
SD		CheckMate 142	Stabilizacja choroby zgodna z kryteriami RECIST ver. 1.1, tj.: brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio do CR, PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.
		GERCOR NIPICOL	Stabilizacja choroby zgodna z kryteriami iRECIST, tj.: brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio do CR, PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.
		Ludford 2021	Nie zdefiniowano.
PD		CheckMate 142	Progresja choroby zgodna z kryteriami RECIST ver. 1.1., tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego,</li> <li>• oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm,</li> <li>• jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe,</li> <li>• pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD</li> </ul>
		GERCOR NIPICOL	Progresja choroby zgodna z kryteriami iRECIST, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego,</li> <li>• oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm,</li> <li>• jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe,</li> <li>• pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD</li> <li>• progresja choroby musi być potwierdzona po 4-8 tyg.</li> </ul>
		Ludford 2021	Nie zdefiniowano.
DOR		CheckMate 142	Czas od momentu uzyskania pierwszej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CR, PR) do momentu pierwszej udokumentowanej progresji wg kryteriów RECIST ver. 1.1. lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpiło jako pierwsze).
		GERCOR NIPICOL	Nie zdefiniowano.
oDOR		CheckMate 142	Liczba pacjentów z trwającą odpowiedzią, tj. u tych, u których nie doszło do progresji choroby i nie wdrożono kolejnej linii leczenia.
TTR		CheckMate 142	Czas od pierwszego podania leku do uzyskania odpowiedzi na leczenie.
		GERCOR NIPICOL	Nie zdefiniowano.
QoL	EORTC-QLQ-C30	CheckMate 142	Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 składa się z 30 pytań, zgrupowanych jako 5 skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne, poznawcze oraz pełnienia roli społecznych), 3 skal objawowych (zmęczenie, nudności/wymioty i ból), 6 pojedynczych objawów (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, trudności finansowe) oraz ogólnego stanu zdrowia/jakości życia. Dla każdego z pytań dostępne są 4 możliwe opcje odpowiedzi, gdzie 1 oznacza „wcale nie” a 4 „bardzo”. Wyniki uzyskiwane są w zakresie 0-100 punktów, gdzie wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia oznacza poprawę jakości życia, a dla domen funkcjonalnych oznacza pogorszenie. Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 10 punktów.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja
	EQ-5D-VAS	CheckMate 142	Kwestionariusz EQ-5D składa się z 5 opisowych domen (mobilność, samoobsługa, zwykłe codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja) oraz skali wzrokowo-analogowej (ocena własna zdrowia). Dla każdej z domen respondenci wskazują jedną z 3 możliwych odpowiedzi: „brak problemów”, „obecne pewne trudności”, „obecne ekstremalne trudności”. W odniesieniu do własnej oceny zdrowia na skali wzrokowo-analogowej (VAS) wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia. Minimalnie istotna klinicznie różnica dla skali wzrokowo-analogowej wynosi 7 punktów.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przy użyciu skali NICE, gdzie współczynnik wiarygodności przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Ocena analityków Agencji jest zgodna z oceną wnioskodawcy.

Tabela 16. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. B.3 i B.4)

Pytanie (TAK=1, NIE=0)	Badania dla interwencji				Badanie dla komparatora			
	Badania eksperymentalne				Badania RWD			
	CheckMate 142	GERCOR NIPICOL	Corti 2021	Ludford 2021	Tougeron 2020	Wensink 2021		Alex 2017
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1	1	1	1	■	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	0	■	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	0	0	0	1	■	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	■	1
Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1	0	0	0	0	■	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	1	0	■	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	■	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	0	1	1	■	1
<b>SUMA</b>	<b>7/8</b>	<b>7/8</b>	<b>5/8</b>	<b>4/8</b>	<b>6/8</b>	<b>5/8</b>	<b>■</b>	<b>6/8</b>

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Główne badania dla niwolumabu z ipilimumabem (CheckMate 142, GERCOR NIPICOL) to jednoramienne próby kliniczne fazy II, co związane jest z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniej oraz pośredniej przez wspólne ramie referencyjne oceny efektów względnych terapii. W tej sytuacji, jedyną możliwością porównania było zestawienie jakościowe dla wybranych punktów końcowych dla wnioskowanej interwencji i standardu postępowania, cechujące się istnieniem niepewności związanych z odmienną charakterystyką populacji we włączonych badaniach.

- Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CheckMate 142 była odpowiedź na leczenie, natomiast większość ocenianych punktów końcowych (OS, PFS, jakość życia) miała charakter eksploracyjny. Niemniej jednak zastosowanie ORR jako I-rzędowego jest dopuszczalne przez EMA i uzasadnione w wybranych sytuacjach klinicznych. Dodać trzeba, że w badaniu CheckMate 142 ocena

odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona zarówno przez badaczy jak i zaślepioną, niezależną komisję, a uzyskane wyniki przez obydwa organy były zasadniczo spójne.

Populacja w badaniach dla niwolumabu i ipilimumabu oraz dla standardu postępowania różniła się pod względem liczby uprzednich linii leczenia, co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki – populacja chorych leczonych NIV+IPI przeszła więcej linii leczenia. W badaniach CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL  $\geq 40\%$  pacjentów otrzymało uprzednio co najmniej III linii leczenia, podczas gdy w badaniach dla komparatora pacjenci otrzymali uprzednio wyłącznie I lub II linie terapeutyczne. Dodać trzeba, że w przypadku

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Jedyne zakwalifikowane do analizy klinicznej dowody naukowe dla komparatora obejmują badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Niemniej jednak do tej pory nie opublikowano żadnych badań randomizowanych oraz eksperymentalnych dla standardu postępowania w populacji z mCRC z dMMR/MSI-H, a odnalezione badania RWD stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe dla komparatora.
- Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniach dla komparatora, przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa terapii nie było możliwe. Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała jednak, że zarówno wnioskowana interwencja, jak i substancje terapeutyczne wchodzące w skład standardu postępowania, obarczone są ryzykiem wystąpienia, charakterystycznych dla danej terapii, działań niepożądanych. Trzeba jednak wskazać, że profil bezpieczeństwa zarówno niwolumabu i ipilimumabu, jak i leczenia standardowego w mCRC jest dobrze poznany.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań porównujących ocenianą interwencję z komparatorem. Ze względu na fakt, iż główne badanie włączonej do AKL – Checkmate 142 jest badaniem jednoramiennym nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy ze względu na brak ramienia referencyjnego. W związku z powyższym wnioskodawca

, aczkolwiek wiąże się to z pewnymi ograniczeniami

Odmiennie definicje punktów końcowych mogą przekładać się na wiarygodność otrzymanych wyników. Należy podkreślić, że wnioskodawca przedstawił także zestawienie jakościowe wyników dla NIV+IPI w porównaniu do SoC, w którym większość ocenianych punktów końcowych wskazywała na nominalną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. Dodatkowo zgodnie z oceną NICE z 2021 r. porównanie jest akceptowalne w analizowanym problemie decyzyjnym, ze względu na fakt, iż wskazanie dotyczy wąskiej populacji ze złym rokowaniem, niewielką liczbą opcji terapeutycznych i znaczną niezaspokojoną potrzebą zdrowotną.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **NIV+IPI**

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CheckMate 142 była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. objective response rate), natomiast w badaniu GERCOR NIPICOL jako pierwszorzędowny punkt końcowy wskazano kontrolę choroby (DCR, ang. disease control rate).

**Tabela 17. Odpowiedź na leczenie w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Typ oceny	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)				
			CR	PR	SD	ORR	DCR
<b>Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1</b>							
CheckMate 142	51,1 mies.	IA	15/119 (13)	62/119 (52)	25/119 (21)	<b>77/119 (65)</b>	<b>96/119 (81)</b>
		BICR	24/119 (20)	49/119 (41)	27/119 (23)	<b>73/119 (61)</b>	<b>98/119 (82)</b>
GERCOR NIPICOL	18,1 mies.	CeR	11/57 (19)	23/57 (40)	17/57 (30)	<b>34/57 (60)</b>	<b>51/57 (89)</b>
<b>Ocena wg kryteriów iRECIST</b>							
GERCOR NIPICOL	18,1 mies.	CeR	11/57 (19)	23/57 (40)	18/57 (32)	<b>34/57 (60)</b>	<b>52/57 (91)</b>

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (ang. blinded independent central review); CeR – ocena przeprowadzona w ośrodku centralnym (ang. central review); IA – ocena badacza (ang. investigator assessment); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate); DCR – kontrola choroby (ang. disease control rate)

W badaniu CheckMate 142 odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) NIV+IPI wyniósł 61% w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR) oraz 65% w ocenie badacza (IA). Kontrolę choroby (DCR), zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub stabilizacji choroby, utrzymujących się co najmniej 12 tyg. odnotowano u ponad 80% pacjentów leczonych NIV+IPI, zarówno w ocenie BICR, jak i IA. Odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u 20% pacjentów wg BICR oraz 13% wg IA, odpowiedź częściową (PR) uzyskano odpowiednio u 41% i 52%, natomiast chorobę stabilną u 23% i 21% badanych.

W badaniu GERCOR NIPICOL odsetek pacjentów z ORR wyniósł 60%, zarówno w ocenie wg kryteriów RECIST ver. 1.1, jak i iRECIST. Kontrolę choroby (DCR) uzyskano u 89% pacjentów wg RECIST ver. 1.1 oraz 91% wg iRECIST. Odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u 19% (wg RECIST ver. 1.1. i iRECIST), odpowiedź częściową (PR) u 40% (wg RECIST ver. 1.1. i iRECIST), natomiast chorobę stabilną uzyskano u 30% i 32% badanych (odpowiednio wg RECIST ver. 1.1. i iRECIST).

**Tabela 18. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Typ oceny	TTR w mies.		DOR w mies.		Odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią n/N (%)
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana [95% CI]	
CheckMate 142	51,1 mies.	IA	77	2,8 (1,1–37,1)	77	NR [NE; NE]	37/77 (48)
		BICR	73	-	73	NR [NE; NE]	31/73 (42)
GERCOR NIPICOL	18,1 mies.	CeR	34	5,7 [2,7; 8,2] <sup>a</sup>	34	NR [bd]	-

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (ang. blinded independent central review); CeR – ocena przeprowadzona w ośrodku centralnym (ang. central review); IA – ocena badacza (ang. investigator assessment); NE – niemożliwe do oszacowania; NR – nie osiągnięto

<sup>a</sup> Mediana [95% CI].

W badaniu CheckMate mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) NIV+IPI nie została osiągnięta. Dla mediany okresu obserwacji 51,1 mies. odpowiedź na leczenie NIV+IPI utrzymywała się u 48% pacjentów w ocenie badacza oraz u 42% w ocenie BICR.

Mediana czasu od pierwszego podania leku do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 2,8 mies. w badaniu CheckMate 142 oraz 5,7 mies. w badaniu GERCOR NIPICOL.

**Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji (mies.) w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Typ analizy	PFS w mies.	
			N	Mediana [95% CI]
<b>Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1</b>				
CheckMate 142	51,1 mies.	IA	119	NR [38,4; NE]
		BICR	119	56,3 [30,3; NE]
GERCOR NIPICOL	18,1 mies.	CeR	57	NR [NE; NE]
<b>Ocena wg kryteriów iRECIST</b>				
GERCOR NIPICOL	18,1 mies.	CeR	57	NR [NE; NE]

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (ang. blinded independent central review); CeR – ocena przeprowadzona w ośrodku centralnym (ang. central review); IA – ocena badacza (ang. investigator assessment), NE – niemożliwe do oszacowania; NR – nie osiągnięto

Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie BICR wyniosła 56,3 mies. (badanie CheckMate 142), natomiast w pozostałych przypadkach nie została osiągnięta (badanie CheckMate w ocenie IA oraz badanie GERCOR NIPICOL).

**Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji (%) w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Badanie	Typ analizy	PFS, % [95% CI]				
		6-mies.	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
<b>Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1</b>						
CheckMate 142	IA	-	72,5 [63,4; 79,7]	63,0 [53,4; 71,2]	60,0 [50,2; 68,4]	52,8 [42,6; 62,0]
	BICR	-	70,6 [61,3; 78,0]	63,2 [53,6; 71,3]	56,9 [47,1; 65,6]	54,5 [44,6; 63,5]
GERCOR NIPICOL	CeR	76,9 [63,5; 85,9]	72,9 [59,0; 82,7]	-	-	-
<b>Ocena wg kryteriów iRECIST</b>						
GERCOR NIPICOL	CeR	78,6 [65,3; 87,2]	76,5 [63,0; 85,7]	-	-	-

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142: 51,1 mies., GERCOR NIPICOL: 18,1 mies.

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (ang. blinded independent central review); CeR – ocena przeprowadzona w ośrodku centralnym (ang. central review); IA – ocena badacza (ang. investigator assessment)

W badaniach CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL w 12-miesięcznym okresie odsetki przeżycia wolnego od progresji wynosiły od 70,6% do 76,5% w zależności od kryterium oceny. W okresie 48-miesięcznym odsetek przeżycia wolnego od progresji wynosił od 52,8% do 54,5% w badaniu CheckMate 142.

**Tabela 21. Przeżycie całkowite w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Badanie	OS w mies.		OS, % [95% CI]			
	N	Mediana [95% CI]	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
CheckMate 142	119	NR [NE; NE]	84,9 [77,1; 90,2]	74,8 [66,0; 81,6]	71,4 [62,3; 78,6]	70,5 [61,4; 77,9]
GERCOR NIPICOL	57	NR [NE; NE]	84,0 [71,4; 91,3]	-	-	-

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142: 51,1 mies., GERCOR NIPICOL: 18,1 mies.

NE – niemożliwe do oszacowania; NR – nie osiągnięto

W badaniach CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL mediany przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIV+IPI nie zostały osiągnięte. Odsetki przeżycia całkowitego wyniosły od 84,9% (CheckMate 142) i 84% (GERCOR NIPICOL) w 12-miesięcznym okresie do 70,5% w 48-miesięcznym okresie (CheckMate 142).

**Tabela 22. Zaprzestanie leczenia w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Zaprzestanie leczenia	Badanie	n/N (%)
Ogółem	CheckMate 142	104/119 (87)
	GERCOR NIPICOL	21/57 (37)

Zaprzestanie leczenia	Badanie	n/N (%)
Progresja choroby	CheckMate 142	38/119 (32)
	GERCOR NIPICOL	8/57 (14)
Maksymalna korzyść kliniczna	CheckMate 142	32/119 (27)
AE związane z leczeniem	CheckMate 142	17/119 (14)
	GERCOR NIPICOL	7/57 (12) <sup>a</sup>
AE niezwiązane z leczeniem	CheckMate 142	4/119 (4)
Zgon	CheckMate 142	1/119 (1)
	GERCOR NIPICOL	5/57 (9)
Utrata z badania	CheckMate 142	1/119 (1)
Decyzja pacjenta	CheckMate 142	8/119 (7)
	GERCOR NIPICOL	1/57 (2)
Inne	CheckMate 142	3/119 (3)

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142: 51,1 mies., GERCOR NIPICOL: 18,1 mies.

<sup>a</sup> W tym u jednego pacjenta zakończone zgonem

W badaniu CheckMate 142 leczenia zaprzestało 87% pacjentów, a najczęstszymi powodami zakończenia terapii była progresja choroby (32%), uzyskanie maksymalnej korzyści klinicznej (27%) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (14%).

W badaniu GERCOR NIPICOL leczenia zaprzestało 37% pacjentów, a najczęstszymi powodami zakończenia terapii była, analogicznie do badania CheckMate 142, progresja choroby (14%) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (12%).

**Tabela 23. Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych pacjentów leczonych NIV+IPI w badaniu CheckMate 142**

Domena	EORTC-QLQ-C30						EQ-5D-3L	
	GHS/QoL	PF	RF	EF	CF	SF	VAS	Index (UK)
LSM [95% CI]	12,6 [10,1; 15,2]	9,1 [7,0; 11,3]	12,0 [8,6; 15,4]	11,2 [8,9; 13,5]	1,5 [-0,6; 3,6]	13,5 [10,7; 16,3]	13,5 [10,2; 16,8]	0,14 [0,112; 0,169]

Okres obserwacji: do 199 tyg.

CF – funkcjonowanie poznawcze (cognitive functioning); EF – funkcjonowanie emocjonalne (emotional functioning); GHS/QoL - ogólny stan zdrowia / jakość życia (global health status / quality of life); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (least square mean); PF – funkcjonowanie fizyczne (physical functioning); RF – pełnienie ról społecznych (role functioning); SF – funkcjonowanie społecznie (social functioning)

W okresie obserwacji do 199 tyg. istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych odnotowano w większości domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz w kwestionariuszu EQ-5D-3L, z wyjątkiem domeny dotyczącej funkcjonowania poznawczego (CF).

### **Badania real-world data dla NIV+IPI**

**Tabela 24. Przeżycie całkowite i wolne od progresji w badaniach RWD dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Badanie	Mediana okresu obserwacji w mies.	N	OS		PFS	
			Mediana w mies. [95% CI]	36-mies. w % [95% CI]	Mediana w mies. [95% CI]	36-mies. w % [95% CI]
Corti 2021	31	53	NR [NE; NE]	73,3 [61,8; 86,9]	NR [44,4; NE]	67,4 [55,4; 82,0]

NE – niemożliwe do oszacowania; NR – nie osiągnięto

W badaniu Corti 2021 u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem mediany przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nie zostały osiągnięte. Estymowane odsetki 36-mies. przeżycia całkowitego i wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 73,3% oraz 67,4%.

**Tabela 25. Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Badanie	Mediana okresu obserwacji w mies.	Typ oceny	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)				
			CR	PR	SD	ORR	DCR <sup>a</sup>
<b>Ludford 2021</b>	22	IA	1/6 (17)	3/6 (50)	2/6 (33)	4/6 (67)	6/6 (100)

<sup>a</sup>Obliczenia wnioskodawcy jako suma ORR i SD

W badaniu Ludford 2021 u wszystkich pacjentów poddanych terapii niwolumabem z ipilimumabem uzyskano kontrolę choroby. Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano u 67%, z czego odpowiedź całkowitą u 17%. Częściowa odpowiedź na leczenie została zaobserwowana u 50%, natomiast choroba stabilna u 33% pacjentów.



**Zestawienie jakościowe – NIV+IPI vs SoC****Tabela 26. Zestawienie jakościowe wyników dla NIV+IPI i SoC**

Punkt końcowy		NIV+IPI		SoC			
		≥II linia			II / III linia	II / III linia	II / III linia
		CheckMate 142	GERCOR NIPICOL		Wensink 2021	Tougeron 2020	Alex 2017
		N = 119	N = 57		N = 70 / 19	N = 136 / 56	N = 22 / 8
OS	6-mies.	89,9% <sup>a</sup>	87,7%		-	-	-
	12-mies.	84,9%	84,0%		II: 17,4% III: bd	-	-
	24-mies.	74,8%	-		-	-	-
	Mediana [95% CI]	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]		II: 6,2 [5,4; 8,9] III: 3,6 [2,7; NR]	II: 21,6 [14,2; 25,3] III: 13,7 [8,6; 20,8]	-
PFS / TTNT*	6-mies.	76,8% <sup>a</sup>	76,9%		-	-	-
	12-mies.	72,5%	72,9%		-	-	-
	24-mies.	63,0%	-		-	-	-
	Mediana [95% CI]	NR [38,4; NE] <sup>b</sup>	NR [NE; NE]		II: 2,2 [1,9; 4,2] <sup>c</sup> III: bd	II: 4,4 [3,5; 5,4] III: 3,6 [2,3; 4,6]	-
ORR, n (%)		77 (65)	34 (60)	I	-	-	II: 1 (6) III: 0 (0)

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe z numeryczną przewagą NIV+IPI nad SoC.

Gwiazdką oznaczono wyniki dla TTNT.

NE – niemożliwe do oszacowania; NR – nie osiągnięto

<sup>a</sup> Analiza I / data odcięcia VIII 2017 (mediana okresu obserwacji: 13,4 mies.)

<sup>b</sup> W ocenie BICR: 56,3 [30,3; NE] mies.

<sup>c</sup> Dane dla 48 pacjentów z wcześniejszego okresu obserwacji (abstrakt Wensink 2019).

W badaniu CheckMate 142 mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIV+IPI nie została osiągnięta, natomiast w badaniach dla SoC mediany przeżyć wyniosły od 3,6 mies. do 21,6 mies., w zależności od badania i linii leczenia. Również w przypadku przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 142 mediana nie została osiągnięta w ocenie badaczy (w ocenie niezależnej komisji wynosiła 56,3 mies.), natomiast w badaniach dla komparatorów mediany przeżycia wolnego od progresji wyniosły od 2,2 mies. do 4,4 mies.

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



**Opracowania wtórne****Tabela 28. Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. 8)**

Badanie	Cel	Metodyka przeglądu	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu
Toh 2016	Ocena dostępności dowodów naukowych i skuteczności terapii anty-PD-1/PD-L1 w leczeniu CRC.	<b>Populacja:</b> Pacjenci z CRC leczeni anty-PD-1/PD-L1 <b>Przeszukiwane źródła danych (data przeszukania):</b> MEDLINE, EMBASE, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>anty-PD-1/PD-L1, w tym uwzględniono terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem</li> </ul>	<p>W ramach przeglądu przedstawiono wyniki badania CheckMate 142 dla wczesnych dat odcięcia, zgodnie z którymi w populacji mCRC z dMMR/MSI-H częścią odpowiedzi na leczenie uzyskało 9/27 (33%) pacjentów. W momencie publikacji przeglądu dostępność danych na skuteczność terapii anty-PD-1/PD-L1 była ograniczona, aczkolwiek autorzy przeglądu zauważyli potencjalne korzyści z zastosowania ww. terapii u pacjentów z mCRC z MSI-H.</p> <p><u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u></p>
Gu 2019	Ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego w guzach litych.	<b>Populacja:</b> Pacjenci z guzami litymi leczeni inhibitorami punktu kontrolnego w skojarzeniu. <b>Przeszukiwane źródła danych (data przeszukania):</b> PubMed, EBSCO, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych <b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>niwolumab+ipilimumab</li> <li>pembrolizumab+ipilimumab</li> <li>durwalumab+tremelimumab</li> </ul>	<p>W ramach przeglądu nie sformułowano wniosków odnoszących się do populacji pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H leczonych niwolumabem z ipilimumabem. Autorzy przeglądu wnioskowali natomiast, że terapia skojarzona anty-PD-1/PD-L1 z anty-CTLA-4 cechuje się stosunkowo wysoką częstością występowania AE związanych z leczeniem, w tym stopnia co najmniej 3., jednak zgony związane z leczeniem odnotowywane są rzadko. Dodatkowo autorzy przeglądu stwierdzili, iż schemat NIV 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg jest preferowany, ze względu na lepszą tolerancję schematu i rzadsze występowanie AE.</p> <p><u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u></p>
Wrobel 2019	Ocena obecnego statusu immunoterapii w leczeniu mCRC.	<b>Populacja:</b> Pacjenci z mCRC poddani immunoterapii <b>Przeszukiwane źródła danych:</b> PubMed, ASCO, ESMO, SITC, ClinicalTrials.gov <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (ipilimumab, tremelimumab, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, awelumab, durwalumab)</li> <li>inne: szczepionki przeciwnowotworowe, CAR-T, wirusy onkolityczne, inhibitory IDO1, agonści anty-OX40, przeciwciała dwufazowe anty-CEA</li> </ul>	<p>Immunoterapia potencjalnie może stać się nowym standardem opieki nad pacjentami z mCRC. Obecnie terapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych oferuje możliwość selektywnego podejścia do wzmacniania odpowiedzi immunologicznej gospodarza przeciwko komórkom nowotworowym. Terapia ta stanowi dobrą alternatywę dla pacjentów z mCRC z dMMR opornych na chemioterapię, pozwalając uzyskać wysokie i długotrwałe odsetki odpowiedzi na leczenie, przy rzadkich AE.</p> <p><u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u></p>
Petrelli 2020	Ocena skuteczności różnych schematów terapeutycznych w późnych liniach nawrotowego mCRC.	<b>Populacja:</b> Pacjenci z mCRC poddani leczeniu co najmniej III linii <b>Przeszukiwane źródła danych:</b> PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (V 2019) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia i/lub leki biologiczne, w tym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</li> </ul>	<p>Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że u pacjentów z mCRC poddanych leczeniu co najmniej III linii, ORR wynosi 15,4% [95% CI: 13, 18], a mediany PFS i OS odpowiednio 3,2 mies. [95% CI: 2,9; 3,3] i 8,8 mies. [95% CI: 8,3; 9,2]. Należy jednak zauważyć, iż autorzy przeglądu kumulowali wyniki niezależnie od rodzaju stosowanej terapii. Analiza pojedynczych badań wskazuje, że odnotowywane mediany PFS mieściły się w zakresie 1,2–5,8 mies., za wyjątkiem niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w badaniu CheckMate 142, gdzie mediany te nie zostały osiągnięte. Analogicznie mediany OS w poszczególnych badaniach wynosiły 5,6–13,8 mies., podczas gdy w badaniu CheckMate 142 mediana ta nie została osiągnięta. Autorzy przeglądu wnioskowali o przewadze terapii skojarzonej nad monoterapią i wskazywali, że o ile to możliwe, rodzaj terapii powinien być spersonalizowany z uwzględnieniem</p>

Badanie	Cel	Metodyka przeglądu	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu
				czynników takich jak stan pacjenta, preferencje lekarza oraz profil molekularny nowotworu.  <u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u>
Tang 2021	Zbadanie czasu do wystąpienia i ustąpienia immunologicznych AE podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych.	<b>Populacja:</b> Pacjenci z różnymi rodzajami nowotworów, otrzymujący leczenie z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych  <b>Przeszukiwane źródła danych:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane L brary, Web of Science, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych  <b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, awelumab) ± inne leczenie</li> </ul>	W ramach przeglądu nie sformułowano wniosków odnoszących się do populacji pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H leczonych niwolumabem z ipilimumabem. Autorzy przeglądu wskazywali natomiast, że AE immunologiczne stanowią nowe wyzwanie w praktyce klinicznej, a identyfikacja wzorców występowania i ustępowania niniejszych zdarzeń, w oparciu o przeprowadzony przegląd, może być przydatnym narzędziem w szybkim wykrywaniu immunologicznych AE u podejmowaniu właściwych decyzji terapeutycznych.  <u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u>
Therkildsen 2021	Ocena odpowiedzi na leczenie na inhibitory punktów kontrolnych w nowotworach związanych z zespołem Lyncha.	<b>Populacja:</b> Pacjenci z nowotworami związanymi z zespołem Lyncha leczeni inhibitorami punktów kontrolnych  <b>Przeszukiwane źródła danych:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane L brary, Web of Science, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych  <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab, ipilimumab, niwolumab)</li> </ul>	Odsetek odpowiedzi na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych u pacjentów z CRC związanym z zespołem Lyncha wynosił w badaniach 46–71% oraz 14–100% w przypadku innych nowotworów niż CRC. Autorzy wnioskowali, że pacjenci z zespołem Lyncha mogą odnieść korzyści z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych oraz, że do tej pory nie zidentyfikowano różnic w częstości odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami z zespołem Lyncha a pacjentami ze sporadycznymi nowotworami z niestabilnością mikrosatelitarną.  <u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u>
Wilson 2021	Ocena odpowiedzi na leczenie na inhibitory punktów kontrolnych u pacjentów z nowotworami dolnego odcinka układu pokarmowego.	<b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z nowotworami dolnego odcinka układu pokarmowego (okrężnicy, odbytnicy lub odbytu) leczeni inhibitorami punktów kontrolnych  <b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, EMBASE, Cochrane L brary, Web of Science, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych  <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, tremelimumab)</li> </ul>	Wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych doprowadziły do zatwierdzenia stosowania immunoterapii w wybranych podgrupach pacjentów. Publikacja dalszych wyników badań jest niezbędna w celu potwierdzenia korzyści odnoszonych przez pacjentów w immunoterapii pierwszego rzutu lub w leczeniu skojarzonym i zindywidualizowanego leczenia.  <u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u>
Pyo 2021	Ocena skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego CRC	<b>Populacja:</b> Pacjenci z CRC leczeni inhibitorami punktów kontrolnych  <b>Przeszukiwane źródła danych:</b> Ovid-MEDLINE, EMBASE, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, awelumab, AMP-224) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi terapiami</li> </ul>	Przeprowadzone badanie sugeruje, że obecność niestabilności mikrosatelitarnej oraz schemat leczenia, a nie linia leczenia, są głównymi czynnikami wpływającymi na odpowiedź na leczenie u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym CRC leczonym schematem opartym o inhibitory punktu kontrolnego.  <u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u>

Badanie	Cel	Metodyka przeglądu	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu
		<b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa		
Shek 2021	Podsumowanie wiedzy nt. skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu mCRC w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie i wydłużania przeżycia	<b>Populacja:</b> Pacjenci z mCRC leczeni inhibitorami punktów kontrolnych  <b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO, ClinicalTrials.gov  <b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, awelumab, tremelimumab) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi terapiami</li> </ul>	Wyniki przeglądu wskazują na istotny potencjał inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H. W przypadku pacjentów MSS leczenie to wydaje się być nieskuteczne, za wyjątkiem niwolumabu w skojarzeniu z regorafenem, przy czym wyniki te pochodzą z małej, nierandomizowanej próby klinicznej.  <u>Ocena AMSTAR II: krytycznie niska</u>

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach dla NIV+IPI

Punkt końcowy	Badanie	Bez względu na stopień	Stopnia 3–4
		n/N (%)	n/N (%)
<b>AE</b>			
Ogółem	CheckMate 142	118/119 (99)	74/119 (62)
	GERCOR NIPICOL	-	32/57 (56)*
Prowadzące do zaprzestania leczenia		CheckMate 142	16/119 (13)
Związane z leczeniem	Ogółem	CheckMate 142	38/119 (32)
		GERCOR NIPICOL	17/57 (30)*
	Prowadzące do zaprzestania leczenia	CheckMate 142	12/119 (10)
		GERCOR NIPICOL	-

Punkt końcowy	Badanie	Bez względu na stopień	Stopnia 3–4
		n/N (%)	n/N (%)
<b>SAE</b>			
<b>Ogółem</b>	CheckMate 142	66/119 (56)	53/119 (45)
<b>Związane z leczeniem</b>	CheckMate 142	27/119 (23)	24/119 (20)
<b>Zgony**</b>			
<b>Ogółem</b>	CheckMate 142	35/119 (29)	-
	GERCOR NIPICOL	9/57 (16)	-
<b>Z powodu AE</b>	CheckMate 142	0/119 (0)	-
	GERCOR NIPICOL	1/57 (2)	-

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142: 51,1 mies., GERCOR NIPICOL: 18,1 mies.

\*Stopnia 3–5

\*\* W badaniu CheckMate 142 żaden ze zgonów nie był spowodowany wystąpieniem zdarzenia niepożądanego i związany z leczeniem, natomiast w badaniu GERCOR NIPICOL 1 pacjent zmarł wskutek wstrząsu septycznego w przebiegu zapalenia wątroby, potencjalnie pochodzenia immunologicznego.

W badaniu CheckMate 142 u 99% pacjentów leczonych NIV+IPI zaobserwowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, w tym u 62% stopnia 3–4. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem NIV+IPI odnotowano u 85% chorych, natomiast stopnia 3–4 u 32% pacjentów.

Z kolei w badaniu GERCOR NIPICOL u 56% pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem odnotowano u 86%, natomiast stopnia 3-4 u 30% badanych.

**Tabela 30. Zdarzenia niepożądane szczegółowe w badaniach dla NIV+IPI**

AE szczegółowe	Badanie	AE, n/N (%)			
		Bez względu na stopień	Stopnia 3–4	Związane z leczeniem	Związane z leczeniem stopnia 3–4
<b>Anemia</b>	CheckMate 142	40/119 (34)	9/119 (8)	-	-
	GERCOR NIPICOL	-	-	11/57 (19)	1/57 (2)*
<b>Astenia</b>	CheckMate 142	34/119 (29)	3/119 (3)	-	-
<b>Biegunka</b>	CheckMate 142	69/119 (58)	8/119 (7)	32/119 (27)	3/119 (3)
	GERCOR NIPICOL	-	-	20/57 (35)	2/57 (4)*
<b>Ból brzucha</b>	CheckMate 142	38/119 (32)	4/119 (3)	-	-
<b>Ból pleców</b>	CheckMate 142	33/119 (28)	3/119 (3)	-	-
<b>Cukrzyca</b>	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*
<b>Gorączka</b>	CheckMate 142	53/119 (45)	0/119 (0)	19/119 (16)	0/119 (0)
	GERCOR NIPICOL	-	-	3/57 (5)	1/57 (2)*
<b>Jadłowstręt</b>	GERCOR NIPICOL	-	-	4/57 (7)	1/57 (2)*
<b>Kaszel</b>	CheckMate 142	42/119 (35)	1/119 (1)	-	-
<b>Nadczynność tarczycy</b>	CheckMate 142	-	-	17/119 (14)	-
	GERCOR NIPICOL	-	-	8/57 (14)	0/57 (0)*
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	CheckMate 142	-	-	21/119 (18)	1/119 (1)
	GERCOR NIPICOL	-	-	6/57 (11)	0/57 (0)*
<b>Niewydolność nadnerczy</b>	GERCOR NIPICOL	-	-	3/57 (5)	1/57 (2)*
<b>Nudności</b>	CheckMate 142	36/119 (30)	1/119 (1)	17/119 (14)	-
<b>Ostre uszkodzenie nerek</b>	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2)	1/57 (2)*
<b>Podwyższony poziom fosfokinazy kreatyniny</b>	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*
<b>Podwyższony poziom AIAT</b>	GERCOR NIPICOL	-	-	7/57 (12)	4/57 (7)*

AE szczegółowe	Badanie	AE, n/N (%)			
		Bez względu na stopień	Stopnia 3–4	Związane z leczeniem	Związane z leczeniem stopnia 3–4
Podwyższony poziom AspAT	CheckMate 142	-	-	20/119 (17)	10/119 (8)
	GERCOR NIPICOL	-	-	6/57 (11)	5/57 (9)*
Podwyższony poziom lipazy	GERCOR NIPICOL	-	-	6/57 (11)	4/57 (7)*
Sarkoidoza płuca	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*
Świąd	CheckMate 142	42/119 (35)	2/119 (2)	25/119 (21)	2/119 (2)
Trombocytopenia	GERCOR NIPICOL	-	-	3/57 (3)	1/57 (2)*
Wysypka	CheckMate 142	-	-	19/119 (16)	3/119 (3)
Zapalenie błon śluzowych	GERCOR NIPICOL	-	-	6/57 (11)	1/57 (2)*
Zapalenie błony śluzowej oka	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2)	1/57 (2)*
Zapalenie żołądka	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*
Zmęczenie	CheckMate 142	41/119 (34)	4/119 (3)	22/119 (18)	2/119 (2)
	GERCOR NIPICOL	-	-	26/57 (46)	2/57 (4)*

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142: 51,1 mies., GERCOR NIPICOL: 18,1 mies.

\*Stopnia 3–5.

<sup>a</sup> W publikacji głównej raportowano 0/57 (0), przy czym najprawdopodobniej nie uwzględniono pacjentów z AE stopnia 3–5.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały biegunkę (58%), gorączkę (45%), świąd i kaszel (35%) oraz zmęczenie i anemię (34%). Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowywanych u  $\geq 20\%$  występowały biegunka (CheckMate 142: 27%, GERCOR NIPICOL: 35%), świąd (CheckMate 142: 21%) oraz zmęczenie (GERCOR NIPICOL: 46%). Zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia odnotowywano u niskiego odsetka chorych, za wyjątkiem podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej, które odnotowano u 8–9% pacjentów.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Overman 2022

Abstrakt konferencyjny Overman 2022 przedstawia wyniki z badania Checkmate 142 dla 5-letniego okresu *follow-up* w trzech kohortach, z czego w ramach niniejszego opracowania przedstawione zostaną wyniki dla kohorty drugiej (n=119), w ramach której terapię skojarzoną NIV+IPI stosowano u uprzednio leczonych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H, czyli w populacji analogicznej do wnioskowanej (patrz rozdz. 4.1.3. AWA).

Mediana czasu obserwacji (licząc czas od podania pierwszej dawki do momentu *cut-off*) wyniosła 64,0 mies. (zakres: 60,0–75,8 mies.). Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza została zaobserwowana u 65% badanych (95% CI: 55; 73), progresja choroby (PD) wystąpiła u 12% pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. Odsetek 48-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniósł 54% (95% CI: 44; 63), natomiast odsetek 48-miesięcznego przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 71% (95% CI: 62; 78). Jakikolwiek zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia wystąpiły u 32% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 13% pacjentów. Przedstawione powyżej wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wskazują na trwałe korzyści ze stosowania niwolumabu z ipilimumabem w ocenianej populacji pacjentów w zakresie PFS i OS.



#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Opdivo i ChPL Yervoy

Dla leku Opdivo (niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z lekiem Yervoy (ipilimumab) stosowanych u pacjentów z rakiem jelita grubego z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H), spowodowanej nieprawidłowym funkcjonowaniem kompleksu białek uczestniczących w naprawie DNA (dMMR), do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia (notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), małopłytkowość, niedokrwistość (niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną), niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia (notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych), hipoglikemia, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka (wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-żłuszczącą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę żłuszczącą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, żłuszczące zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid, świąd, sucha skóra), bóle mięśniowo-szkieletowe (bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa), ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

##### Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności  $\geq 2$ , aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących przerzutowego CRC z dMMR lub z MSI-H. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

Pozostałe informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

### 4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 jednoramienne, prospektywne i wielośrodkowe badania kliniczne fazy II: CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL. Badanie CheckMate składa się z 7 kohort, w ramach których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami w różnych liniach leczenia przerzutowego CRC (mCRC, *metastatic colorectal cancer*). Wnioskodawca uwzględnił jedynie dane dla kohorty 2 badania CheckMate 142, w ramach której terapię skojarzoną NIV+IPI stosowano u uprzednio leczonych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H, czyli w populacji analogicznej do wnioskowanej. W badaniu GERCOR NIPICOL uczestniczyli pacjenci z mCRC z dMMR/MSI-H leczeni terapią skojarzoną NIV+IPI, u których oceniano częstość uzyskiwania kontroli choroby w oparciu o kryteria RECIST ver.1.1. oraz iRECIST.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z wybranymi komparatorami, w związku z czym wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny dla terapii standardowej (SoC) stosowanej w populacji z mCRC z obecnością MSI-H/dMMR. W wyniku wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla SoC stosowanej we wnioskowanej populacji.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CheckMate 142 była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate), natomiast w badaniu GERCOR NIPICOL jako pierwszorzędowny punkt końcowy wskazano kontrolę choroby (DCR, ang. disease control rate). W badaniu CheckMate 142 odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) NIV+IPI wyniósł 61% w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR) oraz 65% w ocenie badacza (IA). W badaniu GERCOR NIPICOL odsetek pacjentów z ORR wyniósł 60%, zarówno w ocenie wg kryteriów RECIST ver. 1.1, jak i iRECIST, natomiast kontrolę choroby (DCR) uzyskano u 89% pacjentów wg RECIST ver. 1.1 oraz 91% wg iRECIST.

Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie zaślepionej niezależnej komisji wyniosła 56,3 mies. (badanie CheckMate 142), natomiast w pozostałych przypadkach nie została osiągnięta (badanie CheckMate w ocenie badacza oraz badanie GERCOR NIPICOL). W badaniach CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL w 12-miesięcznym okresie odsetki przeżycia wolnego od progresji wynosiły od 70,6% do 76,5% w zależności od kryterium oceny. W okresie 48-miesięcznym odsetek przeżycia wolnego od progresji wyniósł od 52,8 do 54,5% w badaniu CheckMate 142.

W badaniu Checkmate 142 w okresie obserwacji do 199 tyg. istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych odnotowano w większości domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz w kwestionariuszu EQ-5D-3L, tj. funkcjonowanie emocjonalne, ogólny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych oraz funkcjonowanie społeczne.

W badaniu CheckMate 142 u 99% pacjentów leczonych NIV+IPI zaobserwowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, w tym u 62% stopnia 3–4. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem NIV+IPI odnotowano u 85% chorych, natomiast stopnia 3–4 u 32% pacjentów. Z kolei w badaniu GERCOR NIPICOL u 56% pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem odnotowano u 86%, natomiast stopnia 3-4 u 30% badanych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały biegunkę (58%), gorączkę (45%), świąd i kaszel (35%) oraz zmęczenie i anemię (34%). Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowywanych u  $\geq 20\%$  pacjentów występowały biegunka (CheckMate 142: 27%, GERCOR NIPICOL: 35%), świąd (CheckMate 142: 21%) oraz zmęczenie (GERCOR NIPICOL: 46%). Zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia odnotowywano u niskiego odsetka chorych, za wyjątkiem podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej, które odnotowano u 8–9% pacjentów.

Zestawienie jakościowe wyników badań dla interwencji i komparatora wykazało, iż większość ocenianych punktów końcowych wskazywała na nominalnie większe korzyści dla NIV+IPI względem SoC. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIV+IPI nie została osiągnięta, natomiast w badaniach dla SoC mediany przeżyć wyniosły od 3,6 mies. do 21,6 mies., w zależności od badania i linii leczenia. Również w przypadku przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 142 mediana nie została osiągnięta w ocenie badacza (w ocenie niezależnej komisji wyniosła 56,3 mies.), natomiast w badaniach dla komparatorów mediany przeżycia wolnego od progresji wynosiły od 2,2 mies. do 4,4 mies.

Należy jednak podkreślić, iż analiza kliniczna cechuje się pewnymi ograniczeniami, które przekładają się na wiarygodność otrzymanych wyników. W głównym badaniu włączonym do przeglądu systematycznego Checkmate 142 pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), natomiast PFS i OS były punktami eksploracyjnymi. Ponadto brak jest randomizowanych badań porównujących ocenianą interwencję z komparatorem. Ze względu na fakt, iż główne badanie włączone do AKL – Checkmate 142 jest badaniem jednoramiennym nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy ze względu na brak ramienia referencyjnego. W związku z powyższym wnioskodawca, aczkolwiek wiąże się to z pewnymi ograniczeniami

[redacted] Odmienne definicje punktów końcowych mogą przekładać się na wiarygodność otrzymanych wyników. Ponadto [redacted]

[redacted] Podkreślenia wymaga fakt, iż wnioskodawca przedstawił także zestawienie jakościowe wyników dla NIV+IPI w porównaniu do SoC, w którym większość ocenianych punktów końcowych wskazywała na nominalną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. Dodatkowo zgodnie z oceną NICE z 2021 r. porównanie [redacted] jest akceptowalne w analizowanym problemie decyzyjnym, ze względu na fakt, iż wskazanie dotyczy wąskiej populacji ze złym rokowaniem, niewielką liczbą opcji terapeutycznych i znaczną niezaspokojoną potrzebą zdrowotną.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena opłacalności finansowania terapii niwolumabem (Opdivo, NIV) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy, IPI) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (mCRC, metastatic colorectal cancer) u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, mismatch repair deficient) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, microsatellite instability-high), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.*

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano ze standardem opieki (ang. *standard of care*, SoC).

##### Perspektywa

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (50-letni) horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

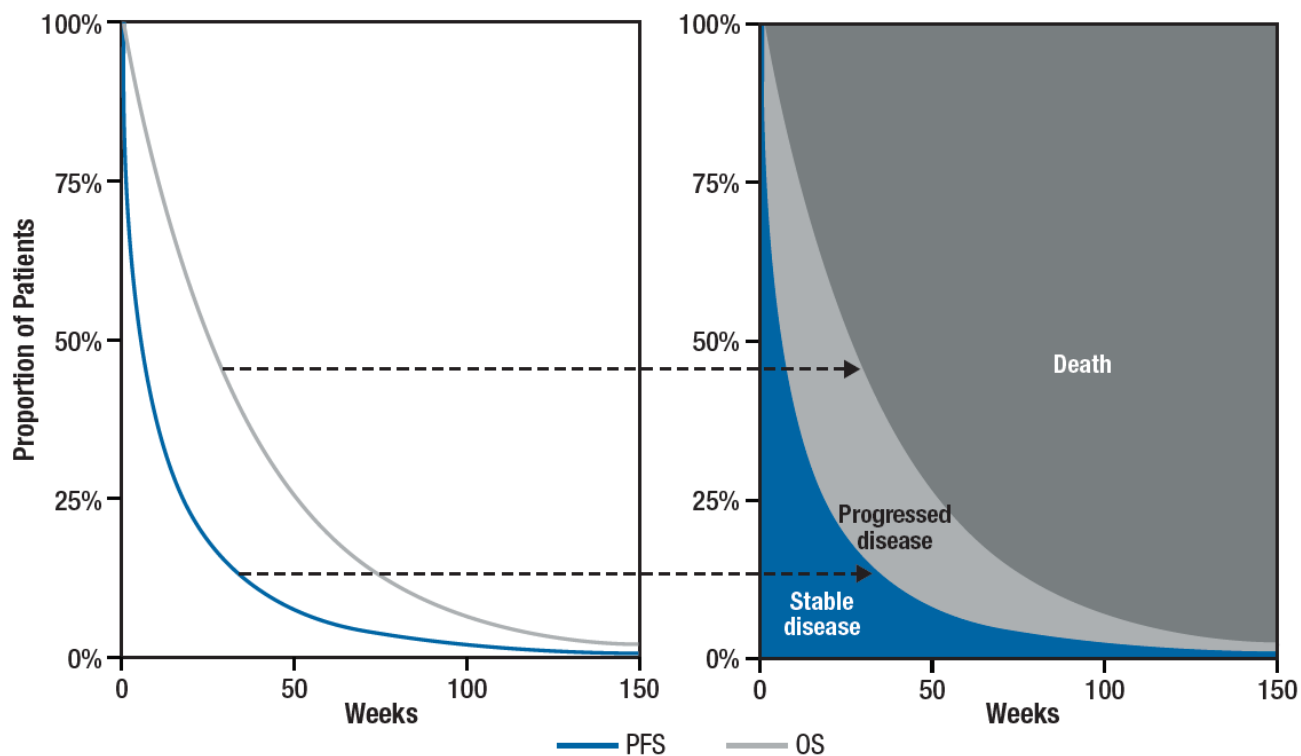
##### Model

W analizie wykorzystano model globalny dostosowany do warunków polskich (dane wejściowe), wykonany w programie MS Excel, będący modelem typu PSM (ang. *partitioned survival model*). Wyodrębniono w nim 3 główne stany zdrowia:

- „brak progresji choroby” (*progression-free*),
- „progresja choroby” (*progressed disease*),
- „zgon” (*death*).

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Rysunek 2. Struktura modelu ekonomicznego



Odsetki pacjentów przebywających w danym momencie w każdym ze stanów wyznaczono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) – dla NIV+IPI wykorzystano krzywe wyznaczone w oparciu

(szczegóły:

AE wnioskodawcy rozdz. 2.2 oraz rozdz. 3.2):

- odsetek pacjentów w stanie przeżycie bez progresji przyjęto na podstawie krzywych PFS;
- odsetek pacjentów w stanie progresja choroby stanowi różnica między odsetkiem pacjentów żyjących w danym momencie (OS) a odsetkiem pacjentów żyjących bez progresji (PFS);
- odsetek pacjentów w stanie zgon przyjęto na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS).

Wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS), w przyjętym dożywotnim horyzoncie czasowym posłużyły krzywe parametryczne najlepiej dopasowane

(szczegóły: AE wnioskodawcy

rozdz. 3.2.1.1. i rozdz. 3.2.2.1.).

Pozostałe parametryczne funkcje przeżycia testowano w analizie wrażliwości.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, zastosowano korektę połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 jednoramienne, prospektywne i wielośrodkowe badania kliniczne fazy II: CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL. W analizie ekonomicznej wykorzystano badanie CheckMate, które składa się z 7 kohort, w ramach których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami w różnych liniach leczenia przerzutowego CRC (mCRC, *metastatic colorectal cancer*). Wnioskodawca uwzględnił jedynie dane dla kohorty 2, w ramach której terapię skojarzoną NIV+IPI stosowano u uprzednio leczonych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H, czyli w populacji analogicznej do wnioskowanej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z wybranymi komparatorami, w związku z czym wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny dla terapii SoC stosowanej w populacji z mCRC z obecnością MSI-H/dMMR. W wyniku wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla SoC stosowanej we wnioskowanej populacji. Włączono natomiast 3 badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które przeprowadzone zostały w populacji szerszej niż wnioskowana (patrz: rozdz. 4 AWA). W analizie ekonomicznej wykorzystano

W badaniu CheckMate 142 mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIV+IPI nie została osiągnięta, natomiast w badaniach dla SoC mediany przeżyć wyniosły od 3,6 mies. do 21,6 mies., w zależności od badania i linii leczenia. Również w przypadku przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 142 mediana nie została osiągnięta w ocenie badaczy (w ocenie niezależnej komisji wynosiła 56,3 mies.), natomiast w badaniach dla komparatorów mediany przeżycia wolnego od progresji wynosiły od 2,2 mies. do 4,4 mies.

Wyniki przeprowadzonego porównania

(patrz: rozdz. 4.2.1.1. AWA).

(szczegóły:

AE wnioskodawcy rozdz. 3.3).

#### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy: rozdz. 2.8, rozdz. 3.7):

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania terapii i progresji choroby,
- koszty kolejnej linii leczenia.
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Opdivo będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1144.0 Niwolumab”, natomiast produkt leczniczy Yervoy w ramach istniejącej grupy limitowej „1124.0, Ipilimumab” – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31. Koszty produktów leczniczych Opdivo i Yervoy

Opakowanie		CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
Opdivo 10 mg/ml, 4 ml						
Opdivo 10 mg/ml, 10 ml						
Yervoy 5 mg/ml, 10 ml						
Yervoy 5 mg/ml, 40 ml						

**CZN** – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności

Dawkowanie NIV i IPI przyjęto na podstawie ChPL Opdivo, zgodnie z którą zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie. W analizie przyjęto masę ciała równą 73,7 kg na podst. badania CheckMate 142 – dawki w okresie leczenia inicjującego wynoszą 249,8 mg NIV i 98,3 mg IPI. Koszt dawek inicjujących wynosi kolejno

Tabela 32. Koszt wnioskowanej terapii w 4-tygodniowym cyklu

Terapia		Podań w 4-tygodniowym cyklu	Koszt w 4-tygodniowym cyklu [zł]	
Inicjująca	NIV			
	IPI			
Podtrzymująca	NIV			

Koszt komparatora oszacowano

(szczegóły: rozdz. 3.7.1.3. AE wnioskodawcy).

Tabela 33. Koszt komparatora

Terapia		Koszt terapii w 4-tygodniowym cyklu [zł]
Cetuksymab + FOLFIRI		9 888,93
Cetuksymab + FOLFOX		9 790,70
Panitumumab + FOLFIRI		10 030,39
Panitumumab + FOLFOX		9 932,17
Cetuksymab		9 309,48

Terapia		Koszt terapii w 4-tygodniowym cyklu [zł]
Panimumab		9 450,94
Bewacyzumab + FOLFIRI		4 256,79
Bewacyzumab + FOLFOX-4		7 835,90
Aflibercept + FOLFIRI		8 937,03
Triflurydyna/typiracyl		7 047,47
FOLFOX		481,22
FOLFIRI		579,45
CAPOX / XELOX		487,46
Monoterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny		411,41

#### Koszty podania leków

Koszt podania NIV+IPI oraz leków dostępnych w ramach programu lekowego B.4, przyjęto jako koszt świadczenia: *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* (486,72 zł) na podstawie Zarządzenia Nr 190/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2021 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Z kolei koszt podania chemioterapii przyjęto jako koszt świadczenia: *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (390 zł) na podstawie Zarządzenia Nr 72/2021/DGL - tekst ujednoczony z dnia 2 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

Koszty podania poszczególnych schematów leczenia w 4-tygodniowym cyklu przedstawia poniższa tabela (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.7.2.).

Tabela 34. Koszt podania

Terapia		Koszt podania w 4-tygodniowym cyklu
NIV + IPI (terapia inicjująca)		648,69
NIV (terapia podtrzymująca)		973,44
Cetuksymab + FOLFIRI		2 920,32
Cetuksymab + FOLFOX		1 946,88
Panimumab + FOLFIRI		2 920,32
Panimumab + FOLFOX		1 946,88
Cetuksymab		973,44
Panimumab		973,44
Bewacyzumab + FOLFIRI		2 920,32
Bewacyzumab + FOLFOX-4		1 946,88
Aflibercept + FOLFIRI		2 920,32
Triflurydyna/typiracyl		0,00
FOLFOX		1 560,00
FOLFIRI		1 560,00
CAPOX / XELOX		520,00



Terapia		Koszt podania w 4-tygodniowym cyklu
Monoterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny		0,00
<b>Średni ważony koszt podania SoC</b>		<b>1 008,81</b>

#### Koszty kwalifikacji do leczenia

W związku z wnioskowanym wskazaniem, obejmującym pacjentów z MSI-H/dMMR, w ramieniu ocenianej interwencji uwzględniono koszty badania mającego na celu ich identyfikację.

(szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.7.3.).

#### Koszty monitorowania terapii i progresji choroby

Koszt monitorowania leczenia NIV+IPI oraz leków dostępnych w ramach programu lekowego B.4, przyjęto jako koszt świadczenia: *diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego* (roczny ryczałt: 3 579,50 zł; koszt w 4-tygodniowym cyklu: 274,40 zł) na podstawie Zarządzenia Nr 190/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2021 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

Z kolei koszt podania chemioterapii przyjęto jako koszt świadczenia: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (koszt świadczenia: 390 zł; koszt w 4-tygodniowym cyklu: 124,37 zł) na podstawie Zarządzenia Nr 72/2021/DGL - tekst ujednoczony z dnia 2 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Przyjęto, że świadczenie udzielane jest co 2 miesiące (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.7.4.).

#### Koszty kolejnej linii leczenia

Na podstawie przeprowadzonego przez wnioskodawcę badania ankietowego oraz opinii ekspertów klinicznych oszacowano, że pacjentów z populacji docelowej rozpoczyna kolejną linię leczenia. Koszt kolejnej linii leczenia jest naliczany jednorazowo, w momencie opuszczania stanu PFS. Czas trwania leczenia kolejnej linii wynosi w analizie 4,6 miesiąca, co przyjęto na podstawie Seal 2014.

(szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.7.6.).

#### Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, występujących u  $\geq 2\%$  pacjentów (na podstawie danych z badania CheckMate 142 raportowanych w październiku 2020 roku; AE wnioskodawcy rozdz. 3.4.), przy założeniu konieczności hospitalizacji. Przyjęte w analizie koszty przedstawia poniższa tabela (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.7.5.).

**Tabela 35. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia [zł]	Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia [zł]
Obwodowa neuropatia czuciowa	4 558,20	Hipokaliemia	1 960,24
Anemia i trombocytopenia	2 324,05	Zapalenie błony śluzowej	1 084,13
Duszności	2 278,36	Neuropatia	2 646,61
Zwiększenie aktywności lipazy	7 626,49	Zanokcica / Wysypka / Zaburzenia skóry / Toksyczność skóry	1 247,25
Zapalenie jelita grubego	5 483,22	Proteinuria	831,78
Gorączka i pyreksja	1 669,33	Zatorowość płucna	5 334,56
Krwawienia/krwotoki	8 874,15	Zapalenie gruczołu krokowego	1 195,37
Ból brzucha	1 783,61	Biegunka / nudności / wymioty	3 292,22

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia [zł]	Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia [zł]
Zwiększenie aktywności ALT / AST / transaminaz	4 099,28	Neutropenia / gorączka neutropeniczna / leukopenia	6 643,48
Anoreksja	3 132,19	Astenia / zmęczenie / zaparcia / odwodnienie	75,00
Nadciśnienie	1 523,80		

#### Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt 30-dniowej opieki, który naliczany w momencie zgonu pacjenta. Na podstawie Informatora o umowach NFZ zgodnie z Zarządzeniem Nr 74/2018/DSOZ oraz Zarządzeniem Nr 1/2021/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna oszacowano koszt osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (339,45 zł) oraz osobodnia w hospicjum domowym (54,08 zł). W oparciu o informacje o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami wyznaczono średni koszt, ważony wielkością poszczególnych kontraktów, który wynosi w analizie 6 449,39 zł (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.7.7.).

#### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane z badania CORRECT, w którym oceniano skuteczność stosowania regorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. Wykorzystanie tego źródła wartości użyteczności zalecała również Evidence Review Group w procesie oceny NIV+IPI przez NICE. Analiza uwzględniła także spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oraz utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych**

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (SE)
Brak progresji choroby	0,740 (0,080)
Progresja choroby	0,590 (0,070)
Zdarzenie niepożądane	Spadek wartości użyteczności
Zapalenie jelita grubego	-0,047
Ból brzucha / zwiększenie aktywności ALT / anoreksja / zwiększenie aktywności AST / astenia / krwawienia lub krwotoki / zaparcia / odwodnienie / duszności / zwiększenie aktywności lipazy / zapalenie błony śluzowej / nudności / neuropatia / zanokcica / neuropatia obwodowa / proteinuria / zatorowość płucna / pyreksja / gorączka / nadciśnienie / hipokaliemia / zapalenie gruczołu krokowego / zwiększenie aktywności transaminaz	-0,050
Leukopenia	-0,090
Anemia	-0,125
Wysypka	-0,150
Trombocytopenia	-0,184
Wymioty	-0,250
Zaburzenia skóry / toksyczność skóry	-0,311
Biegunka	-0,320
Zmęczenie / ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	-0,410
Neutropenia	-0,460
Gorączka neutropeniczna	-0,500

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	NIV+IPI	SoC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w miejsce opieki standardowej jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania NIV+IPI vs SoC wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowych cen zbytu produktów leczniczych Opdivo i Yervoy, przy których koszt ich stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. SoC), zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wynoszą [redacted] przy założeniu równoczesnej zmiany cen obu ocenianych leków – przyjęto, że zmiana procentowa cen obu leków względem cen wnioskowanych jest taka sama. Ponadto w analizie wnioskodawcy wyznaczono ceny przy założeniu zmiany ceny wyłącznie niwolumabu (przy niezmienionej cenie ipilimumabu) oraz przy założeniu zmiany ceny wyłącznie ipilimumabu (przy niezmienionej cenie niwolumabu) – w pierwszym przypadku ceny zbytu netto produktu leczniczego Opdivo wynoszą [redacted]

W analizie wnioskodawca wskazuje jednak, iż *biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej (terapia NIV + IPI znacznie przewyższa korzyściami dotychczas stosowane w praktyce klinicznej metody leczenia), wyznaczone w analizie wartości cen progowych wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy zostały przedstawione jedynie w celach formalnych i nie mogą być interpretowane jako klinicznie uzasadnione poziomy ceny progowych*. Należy przy tym wskazać, że ww. ceny szacuje się w przypadku niewykazania wyższości klinicznej wnioskowanej interwencji nad komparatorem, co ma miejsce w niniejszej AWA – w związku z nieprzedstawieniem w analizie wnioskodawcy badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Z kolei przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków Opdivo i Yervoy, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>7</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7

<sup>7</sup> 166 758 zł/QALY

ustawy, wynoszą [REDACTED] przy założeniu równoczesnej zmiany cen obu ocenianych leków. Natomiast przy założeniu zmiany ceny wyłącznie niwolumabu (przy niezmienionej cenie ipilimumabu) cena progowa produktu leczniczego Opdivo [REDACTED], a przy założeniu zmiany ceny wyłącznie ipilimumabu (przy niezmienionej cenie niwolumabu) cena progowa produktu leczniczego Yervoy [REDACTED]. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

#### Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej testowano łącznie 24 możliwe warianty (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 6), weryfikujące wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- wartości stóp dyskontowych,
- długości horyzontu czasowego,
- masy i powierzchni ciała pacjentów ( $\pm 10\%$ ),
- sposobu porównania NIV+IPI vs. SoC ([REDACTED]),
- rozkładu krzywej OS i PFS dla NIV,
- zużycia NIV+IPI ( $\pm 10\%$ ),
- wartości użyteczności,
- udziałów terapii wchodzących w skład SoC,
- kosztu kwalifikacji do leczenia,
- kosztu monitorowania po progresji,
- odsetka pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia,
- czasu trwania kolejnej linii leczenia.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia NIV+IPI jest terapią [REDACTED] od komparatora. [REDACTED]

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR [REDACTED]

Największy wpływ na spadek wartości ICUR [REDACTED]

**Analiza probabilistyczna**

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej NIV+IPI w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.

**Wykresy 3-4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (NIV+IPI vs. SoC) – perspektywa płatnika publicznego [redacted]****Wykres 5-6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (NIV+IPI vs. SoC) – perspektywa płatnika publicznego [redacted]**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ocenianą interwencję porównano ze standardem postępowania – komparatorem zagregowanym, co ostatecznie uznano za wybór prawidłowy, w związku z wyjaśnieniami przedstawionymi w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niezgodności przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi (szczegóły: rozdz. 3.6. AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, przy czym w wyniku przeprowadzonego przeglądu [redacted]
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednak [redacted] (patrz: rozdz. 4.2.1.1. AWA).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (tj. 50-letnim). Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z załączonym do wniosku modelem elektronicznym, [redacted] W ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy – w scenariuszu tym ICUR [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane z badania CORRECT, w którym oceniano skuteczność stosowania regorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. Wykorzystanie tego źródła wartości użyteczności zalecała również Evidence Review Group w procesie oceny NIV+IPI przez NICE.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową obejmującą 24 scenariusze oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla NIV + IPI modelowane są za pomocą krzywych przeżycia estymowanych w modelu ekonomicznym na podstawie danych surowych z badań CheckMate 142. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.*
- *Udziały schematów stosowanych w ramach komparatora (SoC) i leków stosowanych w kolejnej linii leczenia ustalono w oparciu o dane polskie (aby w możliwie najlepszy sposób odzwierciedlić dane kosztowe). Tym samym uwzględnione koszty mogą różnić się od kosztów, które musiałyby zostać poniesione w celu uzyskania efektów leczenia zakładanych w analizie. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.*
- *Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.*

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania CheckMate 142. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie. Odpowiednie parametry były testowane w ramach analizy wrażliwości.*

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na: wprowadzeniu wartości skrajnych i testowaniu powtarzalności otrzymywanych wyników przy równoważnych wartościach wejściowych oraz weryfikacji kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych (AE wnioskodawcy rozdz. 7.1.). Za element walidacji wewnętrznej można uznać także przeprowadzoną analizę wrażliwości (szczegóły: rozdz. 5.2.3).

#### Walidacja konwergencji

Jak wskazuje wnioskodawca (AE wnioskodawcy rozdz. 7.2) w wyniku wyszukiwania odnaleziono publikacje *Chu 2018* oraz analizę ekonomiczną dla NIV + IPI złożoną do brytyjskiej agencji NICE, na podstawie których przeprowadzono walidację konwergencji.

W publikacjach odnalezionych przez wnioskodawcę przedstawiono

W analizie Chu 2018 ICUR wyniósł 158 700 US\$/QALY dla porównania NIV+IPI vs mFOLFOX6 + cetuksymab oraz 162 700 US\$/QALY dla porównania NIV+IPI vs triflurydyna+typiracyl.

Wnioskodawca wskazuje, iż

(AE wnioskodawcy rozdz. 7.2.).

#### Walidacja zewnętrzna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano długoterminowych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność terapii NIV + IPI. Jedynym badaniem obserwacyjnym zidentyfikowanym w ramach analizy klinicznej, którego wyniki można porównać z wynikami niniejszej analizy jest badanie Corti 2021. Badanie to przeprowadzono wśród pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H poddanych immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (w tym m.in. NIV + IPI). W badaniu Corti 2021 terapię NIV + IPI otrzymało 53 pacjentów z mCRC z potwierdzoną obecnością dMMR/MSI-H, przy czym nie przedstawiono ich szczegółowej charakterystyki, szczegółów nt. dawkowania niwolumabu i ipilimumabu (...) ani informacji nt. długości okresu leczenia poddanych badaniu pacjentów (mediana okresu obserwacji wynosiła 31 mies.).

(AE wnioskodawcy rozdz. 7.3.)

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

#### 5.3.4. **Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

#### 5.4. **Komentarz Agencji**

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA, porównując stosowanie NIV+IPI ze standardową terapią (komparator ważony), u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktów leczniczych Opdivo i Yervoy w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest – ICUR . Wartości te progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).



W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie 24 możliwe scenariusze, weryfikujące wpływ zmian wartości wybranych parametrów, które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej wykazując, iż

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR

Z kolei największy wpływ

na spadek wartości ICUR

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej NIV+IPI, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, wyniosło

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest

(wyniki i ograniczenia przeprowadzonych porównań: rozdz. 4 AWA).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii niwolumabem (NIV, produkt leczniczy Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI, produkt leczniczy Yervoy) w leczeniu systemowym dorosłych pacjentów (z zaawansowanym rakiem jelita grubego) z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, mismatch repair deficient) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, microsatellite instability-high), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenci).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (1.01.2022-31.12.2023).

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z dMMR/MSI-H, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę (w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekanem), którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, m.in.:

[Redacted text]

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano za sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktów leczniczych Opdivo i Yervoy we wnioskowanej populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktów leczniczych Opdivo i Yervoy we wnioskowanej populacji docelowej w ramach programu lekowego.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: odsetka pacjentów z MSI-H/dMMR, rozpowszechnienia i zużycia NIV+IPI, udziałów terapii wchodzących w skład SoC oraz kosztów kwalifikacji do leczenia NIV+IPI. Przetestowano łącznie 8 alternatywnych scenariuszy, spośród których wskazano minimalny i maksymalny.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2 AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.5 AWB wnioskodawcy. W analizie koszty oszacowano na podstawie modelowania kosztów leczenia pacjentów z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (ocena AE: rozdz. 5).

#### Populacja

Populację, w której wnioskowane technologie medyczne mogą być zastosowane, określono na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ), danych literaturowych ( [redacted] ); Venderbosch 2014, Nordholm-Carstensen 2015, Aasebo 2019, Uhlig 2021, Kafatos 2021 – publikacje, w których badano częstość występowania niestabilności mikrosatelitarnej oraz mutacji u pacjentów z mCRC) oraz badania ankietowego i opinii ekspertów. Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy rozdz. 2.5)

Etap oszacowań		Liczba / odsetek		Źródło
		I. rok (2022)	II. rok (2023)	
A.	Liczba zachorowań na raka jelita grubego (CRC) u osób >15. r. ż.	20 699	21 127	Prognoza na podst. danych KRN (1999-2018)
B.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
E.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
F.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
G.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
H.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
J.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Etap oszacowań		Liczba / odsetek		Źródło
		I. rok (2022)	II. rok (2023)	
M.				
N.	Nowi pacjenci z CRC w stadium I-III nieoperacyjnym i IV (poza [redacted]) otrzymujący:	I linię leczenia		
O.		terapię skojarzoną z fluoropirymidyną w I linii leczenia <sup>^</sup>		
P.		II linię leczenia		
R.		III linię leczenia		
S.		IV linię leczenia		
T.		łącznie		
U.		Pacjenci z CRC w stadium I-III nieoperacyjnym i IV łącznie z pacjentami [redacted]		
W.	Pacjenci z PS ECOG 0-1			
Y.	Pacjenci testowani pod kątem dMMR/MSI-H			
Z.	Pacjenci z dMMR/MSI-H (populacja docelowa)	5%		Średnia ważona na podst. danych literaturowych*, 5% $\times$ Y.

<sup>^</sup> wnioskodawca uwzględnia częstość stosowania terapii skojarzonej fluoropirymidyną w I linii, zakładając, że pacjenci, którzy nie otrzymają terapii skojarzonej fluoropirymidyną w I linii terapii, nie otrzymają jej również w kolejnych liniach terapii

\* odsetki pacjentów z MSI-H i/lub dMMR na podstawie publikacji: Venderbosch 2014 (5,00%), Nordholm-Carstensen 2015 (8,02%), Aasebo 2019 (6,86%), Uhlig 2021 (3,23%), Kafatos 2021 (12,48%) – średnia ważona względem liczby pacjentów (szczegóły: AWB wnioskodawcy rozdz. 2.5.3.3.)

Skróty: CRC – rak jelita grubego; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; OXA – oksaliplatyna; PS – stan sprawności (ang. performance status)

Wnioskodawca wskazuje, że powyższe szacunki dotyczą dwóch grup pacjentów – pacjentów nowych, którzy wcześniej nie spełniali kryteriów kwalifikacji do terapii NIV+IPI (I. linia leczenia po nawrocie po leczeniu uzupełniającym z OXA oraz II. linia leczenia w pozostałych przypadkach) oraz pacjentów, którzy spełniali te kryteria wcześniej, jednak terapia nie była refundowana (II. i kolejne linie leczenia). Zakłada również, że w kolejnych latach, po ustaleniu się równowagi na rynku, populację docelową stanowić będą wyłącznie nowi pacjenci. Jest to założenie konserwatywne, zaś opisane założenie dotyczy okresu wykraczającego poza horyzont czasowy analizy.

### Koszty

W AWB wnioskodawcy, zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej, uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.8.):

- koszty leków;
- koszty kwalifikacji do PL;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania stanu pacjentów w trakcie terapii i po wystąpieniu progresji choroby;

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kolejnej linii leczenia;
- koszty opieki terminalnej.

W analizie przyjęto stopniowe, proporcjonalne rozpoczęcie leczenia w następujących 4-tygodniowych cyklach. Wydatki w populacji docelowej oszacowano na podstawie łącznych kosztów na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia poszczególnych terapii. Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz: rozdz. 5.1.2.).

### Rozpowszechnienie

Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym wskazano na poziomie 0% dla NIV+IPI i 100% dla SoC.

Rozpowszechnienie NIV+IPI w scenariuszu nowym określono na [REDACTED]. Wartość tę wyznaczono na podstawie danych dot. udziału linii leczenia w populacji docelowej oraz docelowego rozpowszechnienia terapii NIV+IPI w poszczególnych liniach, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W scenariuszu nowym założono osiągnięcie docelowego poziomu rozpowszechnienia [REDACTED].

### Udziały terapii w ramach SoC

Udziały terapii wchodzących w skład SoC oraz w kolejnej linii leczenia w polskiej praktyce klinicznej są zgodne z analogicznymi założeniami analizy ekonomicznej (AE wnioskodawcy, rozdz. 3.7.1.3.1.). Odsetki terapii stosowanych w ramach SoC i kolejnych liniach leczenia określono na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 41. Udziały terapii wchodzących w skład SoC oraz w kolejnej linii leczenia w polskiej praktyce

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	3 090	3 090
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

\* NIV jest refundowany w Polsce w ramach 5 programów lekowych (B.6, B.10, B.52, B.59 oraz B.100). Wnioskodawca przedstawił dane za rok 2020 (2 397 pacjentów) oraz za I. połowę roku 2021 (2 138 pacjentów). Zgodnie z danymi odnalezionymi przez analityków, wg danych NFZ w 2021 roku, NIV leczonych było 3 090 pacjentów. IPI jest stosowany w ramach jednego programu lekowego (B.59). Wg danych NFZ, w 2021 roku, IPI leczonych było 344 pacjentów. IPI jest stosowany wyłącznie w skojarzeniu z NIV, dlatego też liczba pacjentów stosujących IPI zawiera się w liczbie pacjentów stosujących NIV.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Opdivo+Yervoy (NIV+IPI), spowoduje wydatków płatnika publicznego o kolejno w I. i II. roku refundacji oraz kolejno o .

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [w mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej są tożsame w wynikami otrzymanymi w analizie podstawowej w perspektywie NFZ.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	W oszacowaniach liczebności docelowej wykorzystano dostępne dane epidemiologiczne i literaturowe, jednak ze względu na brak odpowiednich danych dla populacji polskiej odsetki odnoszące się do niej [redacted]. Oszacowana liczebność populacji docelowej [redacted] w zakresie wskazanym przez ekspertów ankietowanych przez Agencję.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrano 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Rozpowszechnienie NIV+IPI w scenariuszu nowym oparto [redacted] w związku z nieodnalezieniem innych danych pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Jako komparator wskazano standardowe postępowanie (SoC), w skład którego wchodzi terapia refundowana w Polsce. Wybór komparatora jest spójny z AKL i AE. Ograniczenia dotyczące wybranego komparatora zostały opisane w rozdz. 3.6.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Przedstawiona w analizie liczebność populacji aktualnie stosującej NIV±IPI pochodzi ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2021 r.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano 8 alternatywnych scenariuszy. Wskazano scenariusze minimalny i maksymalny.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- Oszacowanie kosztów na cykl analizy wpływu na budżet oparto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.

##### Komentarz analityka Agencji

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii z różnych źródeł, tj. badania Checkmate 142 dla NIV+IPI i [redacted] dla komparatora (wyniki i ograniczenia przeprowadzonych porównań: rozdz. 4 AWA).

- *Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.*
- *Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.*
- *Udziały schematów wchodzących w skład standardu leczenia mCRC w Polsce oszacowano na podstawie konsensusu eksperckiego oraz badania ankietowego, które odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.*
- *W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.*

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę oraz ograniczeniami związanymi z AKL i AE.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przetestowano łącznie 8 alternatywnych scenariuszy (szczegóły: AWB wnioskodawcy, Aneks A.1.), w których testowano zmienność wybranych parametrów:

- odsetek pacjentów z dMMR/MSI-H:
  - o scenariusz P-1: wartość z publikacji: 3,23%;
  - o scenariusz P-2: wartość z publikacji: 8,02%;
- rozpowszechnienie NIV+IPI [redacted]:  
[redacted]
- zużycie NIV+IPI:
  - o scenariusz Z-1: wartość podstawowa -10%;
  - o scenariusz Z-2: wartość podstawowa +10%;
- scenariusz U-1: udziały terapii wchodzących w skład SoC: [redacted];
- scenariusz K-1: koszt kwalifikacji do leczenia: [redacted].

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazano scenariusze minimalny ([redacted]) i maksymalny ([redacted]). W scenariuszu minimalnym wykazano [redacted] kosztów inkrementalnych [redacted], natomiast w scenariuszu maksymalnym wykazano [redacted] kosztów inkrementalnych [redacted] względem analizy podstawowej. Szczegółowe wyniki analizy w wariacie minimalnym i maksymalnym przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariacie minimalnym i maksymalnym [w mln zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[REDACTED]				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED] wydatków płatnika publicznego [REDACTED] oraz [REDACTED] [REDACTED] w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów leczniczych Opdivo+Yervoy (NIV+IPI). Przedstawione wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej. Liczbę pacjentów w populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] i [REDACTED] roku refundacji, natomiast liczbę pacjentów stosujących wnioskowane skojarzenie w przypadku jego wejścia do programu lekowego odpowiednio na [REDACTED] i [REDACTED].

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 8 scenariuszy, w których testowano zmienność wybranych parametrów. Wskazano scenariusz minimalny i maksymalny: największy wpływ na wysokość kosztów inkrementalnych ma przyjęcie [REDACTED]. W scenariuszu minimalnym założono przejęcie [REDACTED], co spowodowałoby [REDACTED] kosztów inkrementalnych kolejno [REDACTED], względem analizy podstawowej. W scenariuszu maksymalnym założono [REDACTED], co przełoży się na [REDACTED].

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Eksperti kliniczni, którzy przekazali opinie (patrz: rozdz. 3.4.2.) nie zgłosili uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu zaawansowany rak jelita grubego z dMMR/MSI-H przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.08.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Opdivo, Yervoy, nivolumab, ipilimumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, jedną negatywną, jedno postępowanie w trakcie (NCPE, *National Centre for Pharmacoeconomics*) oraz informację o zawieszeniu postępowania przez walijską AWTTTC (*All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*) z powodu wydania decyzji przez NICE. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na odpowiedź na leczenie. Niemiecka agencja G-BA uznała, że przedstawione dowody nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści dla pacjentów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla Opdivo+Yervoy

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2022	leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z dMMR lub MSI-H po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	Rekomendacja: pozytywna Skojarzenie NIV+IPI jest wskazane w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z dMMR/MSI-H po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie, jednak przedstawione dane nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści skojarzenia NIV+IPI w porównaniu do innych dostępnych terapii.
HAS 2021	leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z dMMR lub MSI-H po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie, którzy <u>nie otrzymywali</u> wcześniej immunoterapii	Rekomendacja: pozytywna HAS rekomenduje stosowanie skojarzenia Opdivo/Yervoy jako alternatywy w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI H po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie, wyłącznie u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej immunoterapii. Wskazano na umiarkowaną korzyść dla pacjentów (refundacja na poziomie 30%), przy równoczesnym braku dodatkowych korzyści klinicznych (dane z badania II fazy sugerują istotny klinicznie odsetek obiektywnych odpowiedzi i odpowiedzi całkowitej oraz przeżycia, jednak nie ma bezpośredniego porównania z innymi terapiami, zaś przedstawione porównanie pośrednie jest niskiej jakości).
	leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z dMMR lub MSI-H po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie, którzy <u>otrzymywali</u> wcześniej immunoterapię	Rekomendacja: negatywna HAS nie rekomenduje stosowania skojarzenia Opdivo/Yervoy jako alternatywy w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI H po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie, u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej immunoterapię, ze względu na brak dowodów na skuteczność działania w tej populacji.
SMC 2021	leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z dMMR lub MSI-H po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	Rekomendacja: pozytywna W jednoramiennym badaniu II fazy stosowanie NIV+IPI było związane z klinicznie istotnymi ogólnymi wskaźnikami odpowiedzi na leczenie. Terapię uznano za efektywną kosztowo w ramach zasobów NHS Scotland.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2021</b>	leczenie przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H lub dMMR po chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie	Rekomendacja: pozytywna Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że terapia NIV+IPI może przyczynić się do wydłużenia życia pacjentów. Nie ma badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI ze stosowanymi powszechnie metodami leczenia, natomiast pośrednie porównania wskazują na wydłużenie czasu do pogorszenia oraz czasu przeżycia przy stosowaniu NIV+IPI. Terapię uznano za efektywną kosztowo w ramach zasobów NHS.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 4748. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Opdivo (niwolumab)	Yervoy (ipilimumab)	Warunki finansowania
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...
...	...	...	...

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7.06.2022 r., znaki PLR.4500.3846.2021.14.PTO, PLR.4500.3847.2021.14.PTO, PLR.4500.3848.2021.14.PTO, PLR.4500.3849.2021.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 6.06.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909990872442;
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod GTIN: 05909990872459,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.07.2022 r., znak OT.4231.29.2022.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.07.2022 r.

### Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18 (nowotwór złośliwy jelita grubego); C19 (nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego); C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy)

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. r.ż.).

Około 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków (stanów przedrakowych) mających makroskopowo postać polipa, które ulegają w ciągu 7-12 lat przemianie nowotworowej (rozrostowi komórek nabłonkowych ze zmianami dysplastycznymi). Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko rozwoju raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (*adenoma villosum*) i szacuje się na 29-70% przypadków, w gruczolakach cewkowych (*adenoma tubulare*) rak rozwija się w 5-10% przypadków. Ważne znaczenie obok budowy histologicznej ma również wielkość zmiany. Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego: epidemiologiczne; tzw. jelitowe (występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia; uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka; występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych, stany zapalne jelit); dietetyczne; mieszane (obecność ureterosigmoidostomii; przebycie cholecystektomii lub radioterapii).

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+ (ang. *replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, MSH2, MSH6, hMLH1, PMS1, PMS2 (ang. *mismatch repair genes*, MMR, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, ang. *microsatellite instability*).

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niezależnie od tych czynników, najczęściej występuje utajone krwawienie jelitowe i ból brzucha. Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należy jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień - biegunka z dużą ilością śluzu lub zaparcia. W raku odbytnicy można wyczuć guz podczas badania *per rectum*. Krwotoki lub perforacje zdarzają się rzadko. W 6% przypadków rak jelita grubego zaczyna się objawami niedrożności. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

Sposób leczenia jest uzależniony od zaawansowania klinicznego, położenia guza oraz klinicznej oceny jego resekcyjności oraz stanu ogólnego pacjenta. Stosowane są: resekcja, chemioterapia przed-/pooperacyjna; radioterapia przed-/pooperacyjna; leczenie systemowe: chemioterapia, terapie biologiczne, leczenie paliatywne.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Obecność MSI-H stanowi pozytywny czynnik rokowniczy (odpowiedź na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, zwiększona przeżywalność).

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał, że dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu komparatorem będzie standard postępowania (komparator zagregowany), w skład którego wchodzi:

- chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina)
  - w monoterapii,
  - w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept)
- terapia oparta o triflurydynę/typiracyl,
- anty-VEGF w monoterapii (cytuksymab, panitumumab).

Mimo ograniczeń związanych z porównywaniem ocenianej interwencji do standardu postępowania, wybór komparatora uznano za prawidłowy, w związku z wyjaśnieniami przedstawionymi w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niezgodności przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 jednoramienne, prospektywne i wieloośrodkowe badania kliniczne fazy II: CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL. Badanie CheckMate składa się z 7 kohort, w ramach których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami w różnych liniach leczenia przerzutowego CRC (mCRC, *metastatic colorectal cancer*). Wnioskodawca uwzględnił jedynie dane dla kohorty 2, w ramach której terapię skojarzoną NIV+IPI stosowano u uprzednio leczonych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H, czyli w populacji analogicznej do wnioskowanej. W badaniu GERCOR NIPICOL uczestniczyli pacjenci z mCRC z dMMR/MSI-H leczeni terapią skojarzoną NIV+IPI, u których oceniano częstość uzyskiwania kontroli choroby w oparciu o kryteria RECIST ver.1.1. oraz iRECIST.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z wybranymi komparatorami, w związku z czym wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny dla terapii standardowej (SoC) stosowanej w populacji z mCRC z obecnością MSI-H/dMMR. W wyniku wyszukiwania publikacji nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla SoC stosowanej we wnioskowanej populacji.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CheckMate 142 była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate), natomiast w badaniu GERCOR NIPICOL jako pierwszorzędowny punkt końcowy wskazano kontrolę choroby (DCR, ang. disease control rate). W badaniu CheckMate 142 odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) NIV+IPI wyniósł 61% w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR) oraz 65% w ocenie badacza (IA). W badaniu GERCOR NIPICOL odsetek pacjentów z ORR wyniósł 60%, zarówno w ocenie wg kryteriów RECIST ver. 1.1, jak i iRECIST, natomiast kontrolę choroby (DCR) uzyskano u 89% pacjentów wg RECIST ver. 1.1 oraz 91% wg iRECIST.

Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie zaślepionej niezależnej komisji wyniosła 56,3 mies. (badanie CheckMate 142), natomiast w pozostałych przypadkach nie została osiągnięta (badanie CheckMate w ocenie badacza oraz badanie GERCOR NIPICOL). W badaniach CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL w 12-miesięcznym okresie odsetki przeżycia wolnego od progresji wynosiły od 70,6% do 76,5% w zależności od kryterium oceny. W okresie 48-miesięcznym odsetek przeżycia wolnego od progresji wynosił od 52,8 do 54,5% w badaniu CheckMate 142.

W badaniu Checkmate 142 w okresie obserwacji do 199 tyg. istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych odnotowano w większości domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz w kwestionariuszu EQ-5D-3L, tj. funkcjonowanie emocjonalne, ogólny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych oraz funkcjonowanie społeczne.

Zestawienie jakościowe wyników badań dla interwencji i komparatora wykazało, iż większość ocenianych punktów końcowych wskazywała na nominalnie większe korzyści dla NIV+IPI względem SoC. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIV+IPI nie została osiągnięta, natomiast w badaniach dla SoC mediany przeżyć wyniosły od 3,6 mies. do 21,6 mies., w zależności od badania i linii leczenia. Również w przypadku przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 142 mediana nie została osiągnięta w ocenie badacza (w ocenie niezależnej komisji wynosiła 56,3 mies.), natomiast w badaniach dla komparatorów mediany przeżycia wolnego od progresji wynosiły od 2,2 mies. do 4,4 mies.

Należy jednak podkreślić, iż analiza kliniczna cechuje się pewnymi ograniczeniami, które przekładają się na wiarygodność otrzymanych wyników. W głównym badaniu włączonym do przeglądu systematycznego Checkmate 142 pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), natomiast PFS i OS były punktami eksploracyjnymi. Ponadto brak jest randomizowanych badań porównujących ocenianą interwencję z komparatorem. Ze względu na fakt, iż główne badanie włączone do AKL – Checkmate 142 jest badaniem jednoramiennym nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy ze względu na brak ramienia referencyjnego. W związku z powyższym wnioskodawca

, aczkolwiek wiąże się to z pewnymi ograniczeniami

Odmiennie definicje punktów końcowych mogą przekładać się na wiarygodność otrzymanych wyników. Ponadto

Podkreślenia wymaga fakt,

iz wnioskodawca przedstawił także zestawienie jakościowe wyników dla NIV+IPI w porównaniu do SoC, w którym większość ocenianych punktów końcowych wskazywała na nominalną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. Dodatkowo zgodnie z oceną NICE z 2021 r. porównanie [redacted] jest akceptowalne w analizowanym problemie decyzyjnym, ze względu na fakt, iż wskazanie dotyczy wąskiej populacji ze złym rokowaniem, niewielką liczbą opcji terapeutycznych i znaczną niezaspokojoną potrzebą zdrowotną.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu CheckMate 142 u 99% pacjentów leczonych NIV+IPI zaobserwowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, w tym u 62% stopnia 3–4. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem NIV+IPI odnotowano u 85% chorych, natomiast stopnia 3–4 u 32% pacjentów. Z kolei w badaniu GERCOR NIPICOL u 56% pacjentów zaobserwowano zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem odnotowano u 86%, natomiast stopnia 3-4 u 30% badanych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały biegunkę (58%), gorączkę (45%), świąd i kaszel (35%) oraz zmęczenie i anemię (34%). Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowywanych u  $\geq 20\%$  występowały biegunka (CheckMate 142: 27%, GERCOR NIPICOL: 35%), świąd (CheckMate 142: 21%) oraz zmęczenie (GERCOR NIPICOL: 46%). Zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia odnotowywano u niskiego odsetka chorych, za wyjątkiem podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej, które odnotowano u 8–9% pacjentów.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA, porównując stosowanie NIV+IPI ze standardową terapią (komparator ważony), u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktów leczniczych Opdivo i Yervoy w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] – ICUR [redacted]. Wartości te [redacted] progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowych cen zbytu produktów leczniczych Opdivo i Yervoy, przy których koszt ich stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. SoC), zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wynoszą [redacted] przy założeniu równoczesnej zmiany cen obu ocenianych leków – przyjęto, że zmiana procentowa cen obu leków względem cen wnioskowanych jest taka sama. Ponadto w analizie wnioskodawcy wyznaczono ceny przy założeniu zmiany ceny wyłącznie niwolumabu (przy niezmienionej cenie ipilimumabu) oraz przy założeniu zmiany ceny wyłącznie ipilimumabu (przy niezmienionej cenie niwolumabu) – w pierwszym przypadku ceny zbytu netto produktu leczniczego Opdivo wynoszą [redacted].

W analizie wnioskodawca wskazuje jednak, iż *biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej (terapia NIV + IPI znacznie przewyższa korzyściami dotychczas stosowane w praktyce klinicznej metody leczenia), wyznaczone w analizie wartości cen progowych wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy zostały przedstawione jedynie w celach formalnych i nie mogą być interpretowane jako klinicznie uzasadnione poziomy ceny progowych*. Należy przy tym wskazać, że ww. ceny szacuje się w przypadku niewykazania wyższości klinicznej wnioskowanej interwencji nad komparatorem, co ma miejsce w niniejszej AWA – w związku z nieprzedstawieniem w analizie wnioskodawcy badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Z kolei przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków Opdivo i Yervoy, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>8</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą [redacted] przy założeniu równoczesnej zmiany cen obu ocenianych leków. Natomiast przy założeniu zmiany ceny wyłącznie niwolumabu (przy niezmienionej cenie ipilimumabu) cena progowa produktu leczniczego Opdivo [redacted], a przy założeniu zmiany ceny wyłącznie ipilimumabu (przy niezmienionej cenie niwolumabu) cena progowa produktu leczniczego Yervoy [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

<sup>8</sup> 166 758 zł/QALY

W ramach analizy jednokierunkowej wrażliwości testowano łącznie 24 możliwe scenariusze, weryfikujące wpływ zmian wartości wybranych parametrów, które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej wykazując, iż

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR

spadek wartości ICUR

Z kolei największy wpływ na

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej NIV+IPI, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, wyniosło

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego oraz , w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów leczniczych Opdivo+Yervoy (NIV+IPI). Przedstawione wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej. Liczbę pacjentów w populacji docelowej oszacowano na i roku refundacji, natomiast liczbę pacjentów stosujących wnioskowane skojarzenie w przypadku jego wejścia do programu lekowego odpowiednio na i .

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 8 scenariuszy, w których testowano zmienność wybranych parametrów. Wskazano scenariusz minimalny i maksymalny: największy wpływ na wysokość kosztów inkrementalnych ma przyjęcie . W scenariuszu minimalnym założono przejęcie , co spowodowałoby kosztów inkrementalnych kolejno , względem analizy podstawowej. W scenariuszu maksymalnym założono , co przełoży się na .

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, jedną negatywną, jedno postępowanie w trakcie (NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics) oraz informację o zawieszeniu postępowania przez walijską AWTTTC (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre) z powodu wydania decyzji przez NICE. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na odpowiedź na leczenie. Niemiecka agencja G-BA uznała, że przedstawione dowody nie są wystarczające do wykazania dodatkowej korzyści dla pacjentów.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Technologią opcjonalną dla ocenianej interwencji w analizach wnioskodawcy jest <i>opieka standardowa</i>, w której skład wchodzi schematy FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX-4 + bewacyzumab, cetuksymab/panitumumab w monoterapii, triflurydyna/typiracyl, aflibercept + FOLFIRI, CAPOX/XELOX, fluoropirymidyna w monoterapii. Należy przy tym wskazać, że terapie skojarzone FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab refundowane są w pierwszej linii leczenia, w związku z czym nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji. Ponadto, nie przedstawiono dowodów na równorzędność terapii włączonych do opieki standardowej, w związku z czym nie ma podstaw do traktowania ich łącznie. Każdy ze wskazanych powyżej schematów stanowi odrębny komparator dla ocenianej technologii, zatem analizy stanowiące załącznik do wniosku powinny zawierać porównanie ocenianej technologii z każdym z komparatorów z osobna, jak miało to miejsce w ocenie produktów Opdivo/Yervoy przygotowanej na potrzeby NICE.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,  § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,  § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie.
<p>2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Przedłożone analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (15.12.2021 r.) dane, m.in. powołano się na nieaktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r., wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2015 roku oraz nieaktualne zagraniczne rekomendacje finansowe.</p>	TAK	-
<p>II. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>2. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem), analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>(§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych</p> <p>(§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 Rozporządzenia</p> <p>(§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów), a nie agregatu komparatorów.</p>		
<p>III. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>3. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii</p> <p>(§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Z uwagi na przedstawienie w przedłożonych analizach [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Jednocześnie koniecznym jest dostarczenie wraz z analizami danych [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>które zostały wykorzystane w analizach.</p>	TAK	-



### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

#### Alex 2017

Alex AK, Siqueira S, Coudry R, Santos J, Alves M, Hoff PM, Riechelmann RP. (2017) Response to Chemotherapy and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer With DNA Deficient Mismatch Repair. *Clinical Colorectal Cancer* 16(3):228–239.

Andre T, Lonardi S, Wong KYM, Morse M, McDermott RS, Hill AG, Hendlisz A, Lenz H-J, Leach JW, Moss RA, Cao ZA, Ledezine J-M, Chan E, Kopetz S, Overman MJ. (2017) Combination of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 study. *JCO* 35(15\_suppl):3531–3531.

Andre T, Lonardi S, Wong KYM, Morse M, McDermott RS, Hill AG, Hendlisz A, Lenz H-J, Leach JW, Moss RA, Cao ZA, Ledezine J-M, Kopetz S, Overman MJ. Combination of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 study. *2017 ASCO Annual Meeting*; poster 3531.

André T, Overman M, Lonardi S, Aglietta M, McDermott R, Wong KYM, Morse M, Hendlisz A, Moss RA, Ledezine J-M, Tang H, Cao ZA, Kopetz S. (2017) Analysis of tumor PD-L1 expression and biomarkers in relation to clinical activity in patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI): CheckMate 142. *Annals of Oncology* 28(Suppl 5):v163.

Andre T, Lonardi S, Wong M, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott RS, Hill AG, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. (2018) Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *JCO* 36(4\_suppl):553–553.

Andre T, Lonardi S, Wong M, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott RS, Hill AG, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *2018 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 1 luty 2018prezentacja 553.

Andre T, Lonardi S, Wong M, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott RS, Hill AG, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *2018 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 1 luty 2018poster 553.

#### CheckMate 142

André T, Lonardi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer M, Hendlisz A, Neyns B, Abdullaev S, Memaj A, i in. (2021) SO-27 Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Annals of Oncology* 32:S213–S214.

André T, Lonardi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer M, Hendlisz A, Neyns B, Abdullaev S, Memaj A, i in. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer*; prezentacja SO-27.

Bruther E, Khoukaz T, Hartman L. Safety Profile of Nivolumab + Ipilimumab Combination Therapy in Patients With DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer in CheckMate-142. *Oncology Nursing Society (ONS) 43rd Annual Congress*; 2018; Washington, DC, USA. poster.

EMA. (2021) Assessment Report. Opdivo, Yervoy. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (17.8.2021).

Lonardi S, Andre T, Wong KYM, Morse M, McDermott R, Hill A, Hendlisz A, Lenz H, Leach J, Moss RA, Cao ZA, Ledezine J, Kopetz S, Overman M. (2017) Combination of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 Study. *Annals of Oncology* 28(Suppl 6):vi3.

Morse MA, Overman MJ, Hartman L, Khoukaz T, Brucher E, Lenz H, Atasoy A, Shangguan T, Zhao H, El-Rayes B. (2019) Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncol* 24(11):1453–1461.

Overman MJ, Kopetz S, Lonardi S, McDermott R, Leone F, Leach J, Lenz H-J, Hendlisz A, Morse M, Garcia-Alfonso P, Desai J, Hill A, Moss RA, Goldberg MV, Lin C-S, i in. (2016) Nivolumab ± ipilimumab treatment (Tx) efficacy, safety, and biomarkers in patients (Pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): results from the CheckMate-142 study. *Annals of Oncology* 27:vi158.

Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, Leach J, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson MD, Moss RA, Lin C-S, Goldberg M, Andre T. (2016) Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *JCO* 34(15\_suppl):3501–3501.

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. (2018) Durable Clinical Benefit With Nivolumab

Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 36(8):773–779.

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott RS, Hill AG, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Atasoy A, i in. (2019) Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) in previously treated patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up. *JCO* 37(4\_suppl):635–635.

Overman M, Lorandi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M. Nivolumab + Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Patients With Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: Long-Term Follow-Up. *Gastrointestinal Cancer Symposium*; 2019; San Francisco, CA, USA. poster 635.

Van Cutsem E, Dixon M, Taylor F, Sun X, Yip C, Blum SI. (2021) 437P Quality of life (QoL) in patients (pts) with microsatellite instability (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI): CheckMate 142. *Annals of Oncology* 32(S5):S553.

Corti F, Lonardi S, Intini R, Salati M, Fenocchio E, Belli C, Borelli B, Brambilla M, Prete AA, Quarà V, Antista M, Fassan M, Morano F, Spallanzani A, Ambrosini M, i in. (2021) The Pan-Immune-Inflammation Value in microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer patients treated with immune checkpoint inh bitors. *European Journal of Cancer* 150:155–167.

Corti 2021

[REDACTED]

[REDACTED]

Cohen R, Bennouna J, Meurisse A, Tournigand C, De La Fouchardière C, Tougeron D, Borg C, Mazard T, Chibaudel B, Garcia-Larnicol M-L, Svrcek M, Vernerey D, Menu Y, André T. (2020) RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the GERCOR NIPICOL phase II study. *J Immunother Cancer* 8(2):e001499.

Cohen R, Bennouna J, Henriques J, Tournigand C, De La Fouchardière C, Tougeron D. (2020) RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab + ipilimumab combination in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the GERCOR NIPICOL phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 38(Suppl 4):abstr 101.

Pudlarz T, Montravers F, Garcia-Larnicol M-L, Kempf E, Bennouna J, Fouchardière C de la, Tougeron D, Borg C, Mazard T, Chibaudel B, Parc Y, Svrcek M, Menu YM, Cohen R, Andre T. (2020) 46P [18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography (18FDG-PET/CT) in patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) for microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (MSI mCRC). *Annals of Oncology* 31:S1434.

GERCOR NIPICOL

Gu 2019

Gu L, Khadaroo PA, Su H, Kong L, Chen L, Wang X, Li X, Zhu H, Zhong X, Pan J, Chen M. (2019) The safety and tolerability of combined immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4): a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 19(1):559.

Ludford 2021

Ludford K, Cohen R, Svrcek M, Foo WC, Colle R, Parc Y, Thomas JV, Morris VK, Kopetz S, Chang GJ, Overman M, Andre T. (2021) Pathological Tumor Response Following Immune Checkpoint Blockade for Deficient Mismatch Repair Advanced Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 113(2):208–211.

Petrelli 2020

Petrelli F, Perego G, Ghidini A, Ghidini M, Borgonovo K, Scolari C, Nozza R, Rampulla V, Costanzo A, Varricchio A, Rausa E, Pietrantonio F, Zaniboni A. (2020) A systematic review of salvage therapies in refractory metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 35(5):783–794.

Pyo 2021

Pyo J, Park H-J. (2021) Treatment Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM* 10(16):3599.

Shek 2021

Shek D, Akhuba L, Carlino MS, Nagrial A, Moujaber T, Read SA, Gao B, Ahlenstiel G. (2021) Immune-Checkpoint Inhibitors for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *Cancers* 13(17):4345.

[REDACTED]

Tang 2021

Tang S-Q, Tang L-L, Mao Y-P, Li W-F, Chen L, Zhang Y, Guo Y, Liu Q, Sun Y, Xu C, Ma J. (2021) The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer Res Treat* 53(2):339–354.

Therkildsen 2021

Therkildsen C, Jensen LH, Rasmussen M, Bernstein I. (2021) An Update on Immune Checkpoint Therapy for the Treatment of Lynch Syndrome. *CEG Volume* 14:181–197.

Toh 2016

Toh JWT, Souza P de, Lim SH, Singh P, Chua W, Ng W, Spring KJ. (2016) The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy. *Clinical Colorectal Cancer* 15(4):285–291.

Tougeron 2020

Tougeron D, Cohen R, Sueur B, Sefrioui D, Gentilhomme L, Lecomte T, Aparicio T, Des Guetz G, Artru P, Fouchardiere C de la, Moulin V, Hautefeuille V, Coriat R, Toucheffeu Y, Lecaille C, i in. (2017) A large retrospective multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Annals of Oncology* 28:v180.

Tougeron D, Sueur B, Zaanan A, Fouchardière C, Sefrioui D, Lecomte T, Aparicio T, Des Guetz G, Artru P, Hautefeuille V, Coriat R, Moulin V, Locher C, Touchefeu Y, Lecaillon C, i in. (2020) Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int. J. Cancer* 147(1):285–296.

Wensink GE, Elferink MA, May AM, Mol L, Hamers PA, Punt CJ, Vink GR, Roodhart JM, Koopman M. Abstract 4467: Survival of patients with microsatellite instable (MSI) metastatic colorectal cancer (mCRC) upon systemic non-immunotherapy. *Proceedings: AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA; 1 lipiec 2019; Epidemiology*, 4467–4467.

**Wensink 2021**

46. Wensink GE, Elferink MAG, May AM, Mol L, Hamers PAH, Bakker SD, Creemers G-J, Groot JWB de, Klerk GJ de, Haberkorn BCM, Haringhuizen AW, Hoekstra R, Hunting JCB, Kerver ED, Math jssen-van Stein D, i in. (2021) Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer* 124(2):399–406.

**Wilson 2021**

Wilson KC, Flood MP, Oh D, Calvin N, Michael M, Ramsay RG, Heriot AG. (2021) Immune Checkpoint Blockade in Lower Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*.

**Wrobel 2019**

Wrobel P, Ahmed S. (2019) Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 34(1):13–25.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**ASCO 2020**

Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2020 Mar;6:414-438. doi: 10.1200/JGO.19.00367. PMID: 32150483; PMCID: PMC7124947.

**AHS 2021**

Cancer Care Alberta, Guideline Resource Unit, Clinical Practice Guideline GI-003 – Version 12, Metastatic Colorectal Cancer 2021

**AWTTC**

All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Medicine recommendations: nivolumab / ipilimumab (Opdivo) / (Yervoy) <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/nivolumab-ipilimumab-opdivo-yervoy/> (data dostępu: 3.08.2022 r.)

**ESMO 2016**

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27380959.

**ESMO 2017**

Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl. 4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. PMID: 28881920.

**G-BA 2022**

Gemeinsame Bundesausschuss Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorekta karzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität, vorbehandelte Patienten, Kombination mit Ipilimumab) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/724/#dossier> (data dostępu: 3.08.2022 r.)

**HAS 2021**

Haute Autorité de santé, Avis sur les médicaments, Opdivo 10 mg/ml / Yervoy 5 mg/ml (nivolumab en association à l'ipilimumab, cancer colorectal métastatique) [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297497/fr/opdivo-10-mg/ml/-yervoy-5-mg/ml-nivolumab-en-association-a-l-ipilimumab-cancer-colorectal-metastatique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297497/fr/opdivo-10-mg/ml/-yervoy-5-mg/ml-nivolumab-en-association-a-l-ipilimumab-cancer-colorectal-metastatique) (data dostępu: 3.08.2022 r.)

**NCCN 2022**

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 1.2022 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 1.2022 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>

**NCI 2022**

National Cancer Institute, Colon Cancer Treatment (PDQ)–Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq> (data dostępu 23.05.2022 r.),

National Cancer Institute, Rectal Cancer Treatment (PDQ)–Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/rectal-treatment-pdq> (data dostępu 23.05.2022 r.)

**NCPE**

National Centre for Pharmacoeconomics, Pharmacoeconomic Evaluations, Nivolumab (Opdivo) in combination with ipilimumab (Yervoy) (Colorectal cancer). HTA ID: 21023 <https://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-opdivo-in-combination-with-ipilimumab-yervoy-colorectal-cancer-hta-id-21023/> (data dostępu: 3.08.2022 r.)

**NICE 2021**

National Institute for Health and Care Excellence, NICE Guidance Nivolumab with ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency Technology appraisal guidance [TA716] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta716> (data dostępu: 3.08.2022 r.)

**PTOK 2020**

Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.

**PTOK 2020**

Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP

**SMC 2021**

Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, nivolumab (Opdivo) <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2394/> (data dostępu: 3.08.2022 r.)

### Pozostałe publikacje

**ChPL Opdivo**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 10.05.2022 r.)

<b>ChPL Yervoy</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 12.05.2022 r.)
<b>NFZ 2021</b>	Uchwała nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv.6592.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv.6592.html</a> (data dostępu: 27.07.2022 r.)
<b>Raport OT.4331.17.2020</b>	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”. (nr w BIP 84/2020) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc</a>

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, ██████████, Kraków, 2021 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia przez analizy minimalnych wymagań.
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego

### 15.1. Wykaz produktów leczniczych

Tabela 50. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20) zgodnie z obwieszczeniem MZ na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
<b>Program lekowy B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”</b>						
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	1395,14	1464,90	1464,90
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2790,29	2929,80	2929,80
Cetuximabum	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990035946	3828,60	4020,03	4020,03
Cetuximabum	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990035922	765,72	804,01	804,01
Panimumabum	Vect bix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990646555	5184,00	5443,20	5443,20
Panimumabum	Vect bix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990646531	1296,00	1360,80	1360,80
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg	20 szt.	05901571320618	2290,66	2405,19	2405,19
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg	60 szt.	05901571320625	6871,96	7215,56	7215,56
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg	20 szt.	05901571320632	3054,21	3206,92	3206,92
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg	60 szt.	05901571320649	9162,61	9620,74	9620,74
<b>Katalog chemioterapii</b>						
Bevacizumabum	Almysys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1987,20	2086,56	2086,56
Bevacizumabum	Almysys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	496,80	521,64	521,64

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1171,80	1230,39	521,64
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	4687,20	4921,56	2086,56
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	2165,83	2274,12	2086,56
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	541,46	568,53	521,64
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1825,20	1916,46	1916,46
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	456,30	479,12	479,12
Bevacizumabum	Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05415062349342	2181,60	2290,68	2086,56
Bevacizumabum	Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05415062349359	545,40	572,67	521,64
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1900,80	1995,84	1995,84
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	475,20	498,96	498,96
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	67,19
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	134,38
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	447,93
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991004736	63,99	67,19	67,19
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991004699	426,60	447,93	447,93
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991011079	86,40	90,72	67,19
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991011239	576,00	604,80	447,93
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	14,57	15,30	15,20
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	72,36	75,98	75,98
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	7,45	7,82	7,60
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	14,36	15,08	15,08
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	137,16	144,02	144,02
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,30	21,32	21,32
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	4447,02	4669,37	4669,37
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	2676,67	2810,50	2810,50
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	3557,83	3735,72	3735,72
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	560,76	588,80	588,80
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1121,53	1177,61	1177,59
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1682,28	1766,39	1766,39
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	29,44
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,02	14,72
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	560,76	588,80	588,80
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1121,53	1177,61	1177,59
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1682,28	1766,39	1766,39
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	30,78	32,32	32,32
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	61,56	64,64	64,64
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	123,12	129,28	129,28
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	31,86	33,45	32,32
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	63,72	66,91	64,64
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	127,44	133,81	129,28
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350	216,00	226,80	226,80
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367	324,00	340,20	330,75
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374	432,00	453,60	425,25
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343	43,20	45,36	45,36

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381	594,00	623,70	590,63
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336	10,80	11,34	11,34
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	225,00	236,25	236,25
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	315,00	330,75	330,75
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	405,00	425,25	425,25
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	45,00	47,25	47,25
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	562,50	590,63	590,63
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	11,25	11,81	11,81
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	183,60	192,78	192,78
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	257,04	269,89	269,89
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	330,48	347,00	347,00
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	36,72	38,56	38,56
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	459,00	481,95	481,95
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	9,18	9,64	9,64
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,79	26,03	26,03
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	123,93	130,13	130,13
Vinore binum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80
Vinore binum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00
Vinore binum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	169,35	177,82	136,08
Vinore binum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	254,03	266,73	204,12
Vinore binum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80
Vinore binum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00
Vinore binum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68
Vinore binum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40
Vinore binum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68
Vinore binum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40
Vinore binum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Vinore binum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12
Vinore binum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32